



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

HIPERADRENOCORTICISMO FELINO:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E ESTUDO DE CASO

Marta Leal Ramos

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Graça Maria Leitão Ferreira Dias
Doutor José Henrique Duarte Correia
Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vítor Villa de Brito
Drª Maria João Dinis da Fonseca

ORIENTADOR

Drª Maria João Dinis da Fonseca

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vítor Villa de Brito

2011

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

HIPERADRENOCORTICISMO FELINO:
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E ESTUDO DE CASO

Marta Leal Ramos

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Graça Maria Leitão Ferreira Dias
Doutor José Henrique Duarte Correia
Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vítor Villa de Brito
Dr^a Maria João Dinis da Fonseca

ORIENTADOR

Dr^a Maria João Dinis da Fonseca

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vítor Villa de Brito

2011

LISBOA

O começo de todas as ciências é o espanto de as coisas serem o que são.

Aristóteles (384 a.C. – 322 a.C.)

Agradecimentos

A conclusão deste trabalho não teria sido possível sem o apoio e auxílio de várias pessoas. Gostaria por isso de usar estas primeiras linhas para lhes dirigir o meu mais sincero agradecimento.

À Professora Doutora Maria Teresa Villa de Brito, por ter concordado em co-orientar o meu trabalho e pela disponibilidade e simpatia com que me auxiliou na realização desta dissertação.

À minha orientadora, Dr^a Maria João Fonseca, por me ter recebido no Hospital Veterinário do Restelo e pelo constante apoio não só na realização desta dissertação mas também durante todo o estágio curricular.

A todos os funcionários do Hospital Veterinário do Restelo, nomeadamente médicos veterinários, enfermeiros, auxiliares e colegas estagiários. Um agradecimento especial à Dr^a Cátia Barneto, Dr^a Paula Santos e Dr Rui Máximo pela transmissão de conhecimentos e constante incentivo durante o estágio.

A todos os médicos veterinários que tiveram a amabilidade de me enviarem os seus artigos: Dr L. Ferasin (Universidade de Bristol), Dr F. Fracassi (Universidade de Bolonha), Dr Carolyn J. Henry (Universidade do Missouri), Dr H.S. Kooistra (Universidade de Utrecht), Dr Andrew D. Lowe (Fox Valley Animal Referral Center), Dr B.P. Meij (Universidade de Utrecht), Dr R. Palme (Universidade de Viena), Dr A. Rijnberk (Universidade de Utrecht), Dr John H. Rossmeisl (Universidade de Purdue) e Dr T. Teshima (Nippon Veterinary and Life Science University).

À “pequena grande” família Açoriana. Durante os dois anos em que a “família de sangue” esteve longe, esta foi a melhor família adoptiva que alguém poderia encontrar.

E aos que mais importam as palavras não são suficientes para vos agradecer. Espero por isso que me perdoem se aqui nada disser... *A afeição e a simplicidade mudas falam mais que palavras* (W. Shakespeare, “Sonho de uma Noite de Verão”).

R_{esumo}

Hiperadrenocorticismo felino: revisão bibliográfica e estudo de caso

O hiperadrenocorticismo é uma doença rara no gato, no entanto, é uma síndrome extremamente debilitante nesta espécie e que apresenta uma elevada taxa de mortalidade. Na presente dissertação, serão descritos os aspectos fundamentais que permitem um melhor entendimento desta endocrinopatia no gato.

Tal como no cão, 80 a 85% dos casos de hiperadrenocorticismo felino são hipófiso-dependentes, sendo os restantes 15 a 20% dos casos de origem adrenocortical. Cerca de 80% dos gatos com hiperadrenocorticismo apresentam concomitantemente DM, sendo frequente que a suspeita inicial de síndrome de Cushing num gato surja a partir da observação de hiperglicémia de difícil controlo. Uma vez que os sinais clínicos e laboratoriais associados ao hiperadrenocorticismo felino são geralmente vagos e subtis, torna-se por vezes difícil estabelecer um diagnóstico. É por isso fundamental o recurso a exames imagiológicos e a testes que permitam a avaliação funcional do eixo HHA.

A adrenalectomia, embora associada a um elevado risco de mortalidade pós-operatória, é o tratamento que oferece um prognóstico mais favorável em gatos com hiperadrenocorticismo, resultando em períodos de sobrevivência significativos e na redução da dependência de insulina em animais com DM associada. Têm sido testadas outras hipóteses de tratamento, cirúrgicas e médicas, no entanto, estas carecem ainda de estudos em larga escala que permitam atestar a sua eficácia.

Na segunda parte da presente dissertação, será feita a descrição de um caso de hiperadrenocorticismo felino, observado pela autora durante o estágio curricular no HVR.

Palavras-chave: hiperadrenocorticismo, gato, *diabetes mellitus*, diagnóstico, tratamento.

Abstract

Hyperadrenocorticism is a rare disease in cats; however it is an extremely debilitating disease with a high mortality rate in this specie. The main features of feline hyperadrenocorticism will be carefully reported in the present paper.

As in dogs, pituitary-dependent hyperadrenocorticism (PDH) is identified in 80 to 85 per cent of cases, while adrenal-dependent hyperadrenocorticism (ADH) is recognised in 15 to 20 per cent of cases. Eighty per cent of cats with hyperadrenocorticism present with concurrent *diabetes mellitus* (DM) which contributes to the clinical picture. Because clinical signs and routine clinical pathology results are often vague and subtle it's sometimes difficult to reach diagnosis. For that matter, diagnostic imaging along with endocrine screening tests are important tools in the diagnosis of feline hyperadrenocorticism.

Adrenalectomy, although associated with risk of postoperative mortality, gives the best prognosis for cats with hyperadrenocorticism and can result in a significant survival time and reduction in insulin dependence. There are other treatment options but they still need more studies before they can be recommended.

In the second part of this paper a case of feline hyperadrenocorticism followed by the author during her internship in HVR will be presented.

Keywords: hyperadrenocorticism, cat, *diabetes mellitus*, diagnosis, treatment.

Índices

Índice geral

Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iii
Abstract.....	v
Índices.....	vii
Descrição das actividades desenvolvidas no estágio curricular.....	xiii
Introdução.....	1
PARTE I – Revisão bibliográfica: Hiperadrenocorticismo felino.....	3
1. Etiologia.....	4
1.1. Hiperadrenocorticismo iatrogénico.....	4
1.2. Hiperadrenocorticismo espontâneo.....	5
1.2.1. Hiperadrenocorticismo dependente da hipófise.....	5
1.2.2. Hiperadrenocorticismo dependente da glândula adrenal.....	7
2. Epidemiologia	8
2.1. Idade	8
2.2. Sexo	9
2.3. Raça	9
3. Manifestações clínicas	9
3.1. Poliúria e Polidipsia	11
3.2. Polifagia	11
3.3. Perda de peso	12
3.4. Atrofia muscular e Letargia	12
3.5. Abdómen pendular	12
3.6. Hepatomegália	13
3.7. Alterações dermatológicas	14
3.7.1. Síndrome de pele frágil	15
3.7.2. Alopecia	16
3.7.3. Lesões cutâneas	17
3.8. Enrolamento da ponta do pavilhão auricular	18
3.9. Sinais neurológicos	18
3.10. Alterações cardiovasculares.....	18
4. Diagnósticos diferenciais	19
4.1. Diabetes mellitus e resistência à insulina	19
4.2. Acromegália	20
4.3. Hipertiroidismo	21
4.4. Insuficiência hepática e renal	22
4.5. Tumores adrenais secretores de hormona sexual	22
4.6. Neoplasia endócrina múltipla (MEN – Multiple endocrine neoplasia.....	22
5. Avaliação do paciente felino com hiperadrenocorticismo	23
5.1. Avaliação laboratorial	23

5.1.1. Hematologia	23
5.1.2. Parâmetros bioquímicos	24
5.1.2.1. Glucose	24
5.1.2.2. Ureia e Creatinina	24
5.1.2.3. Enzimas hepáticas	24
5.1.2.4. Colesterol	25
5.1.3. Urinálise	25
5.1.4. Ionograma	26
5.1.5. Tiroxina (T ₄)	26
5.2. Avaliação imagiológica	26
5.2.1. Radiologia	27
5.2.2. Ecografia	28
5.2.3. Tomografia axial computadorizada (TAC) e Ressonância magnética (RM).....	32
5.2.4. Cintigrafia	33
5.3. Avaliação do eixo hipofisário-adrenocortical	33
5.3.1. Testes de triagem: confirmação do diagnóstico de hiperadrenocorticismo.....	33
5.3.1.1. Rácio cortisol/creatinina urinários (RCCU)	34
i) Protocolo	34
ii) Interpretação dos resultados	34
5.3.1.2. Teste de estimulação pela ACTH	35
i) Protocolo	37
ii) Interpretação dos resultados	37
5.3.1.3. Teste de supressão pela dexametasona em dose baixa	38
i) Protocolo	39
ii) Interpretação dos resultados	40
5.3.1.4. Cortisol fecal	41
5.3.2. Testes discriminatórios: diferenciação etiológica do hiperadrenocorticismo felino	41
5.3.2.1. Teste de supressão pela dexametasona em dose alta.....	41
i) Protocolo	42
ii) Interpretação dos resultados	42
5.3.2.2. Teste combinado (RCCU e teste de supressão pela dexametasona)	42
i) Protocolo	43
ii) Interpretação dos resultados	43
5.3.2.3. Doseamento da ACTH endógena	43
i) Protocolo	44
ii) Interpretação dos resultados	44
6. Tratamento	45
6.1. Tratamento cirúrgico	46
6.1.1. Adrenalectomia bilateral	46
6.1.1.1 Maneio pré-cirúrgico	46
6.1.1.2. Procedimento cirúrgico	47
6.1.1.3. Maneio pós-cirúrgico	48
6.1.2. Adrenalectomia unilateral	51
6.1.3. Hipofisectomia	52
6.2. Maneio clínico	53
6.2.1. Mitotano	54
6.2.2. Cetoconazol	55
6.2.3. Metirapona	55
6.2.4. Aminoglutetimida	56
6.2.5. Selegilina (L-Deprenyl)	56
6.2.6. Etomidato	57

6.2.7. Trilostano	57
6.3. Radioterapia	59
7. Prognóstico	60
PARTE II – Estudo de caso: hiperadrenocorticismo devido a adenoma adrenocortical num gato.....	61
1.Caso clínico	62
1.1. História pregressa	62
1.2. Avaliação da paciente	62
1.2.1. Exame físico	62
1.2.2. Análises laboratoriais	64
1.2.2.1. Hematologia	64
1.2.2.2. Perfil bioquímico	64
1.2.2.3. Ionograma	64
1.2.2.4. Urianálise	64
1.3. Controlo glicémico	64
1.4. Diagnóstico	65
1.4.1. Estudo ecográfico	65
1.4.2. Estudo radiográfico	66
1.4.3. Testes endócrinos com vista a avaliação do eixo HHA	67
1.4.3.1. Teste de estimulação pela ACTH	67
1.4.3.2. Teste de supressão pela dexametasona em dose alta	67
1.5. Tratamento	67
1.5.1. Adrenalectomia unilateral	67
1.5.2. Pós-operatório	68
1.5.3. Controlo glicémico pós-adrenalectomia	69
1.6. Reavaliações subsequentes	70
2.Discussão	70
3.Conclusão	74
Bibliografia	77

Índice de figuras

Figura 1: O hiperadrenocorticismo dependente da hipófise está associado a hipersecreção de ACTH a partir da hipófise e hipersecreção de cortisol a partir das glândulas adrenais.....	6
Figura 2: No hiperadrenocorticismo induzido por tumor adrenal funcional há hipersecreção autónoma de cortisol que leva a uma redução da secreção de ACTH, através do mecanismo de “feedback negativo”.....	8
Figura 3: O desenvolvimento de alopecia, abdómen pendular ou de pele extremamente frágil num gato com mau controlo diabético pode conduzir à suspeita da presença de hiperadrenocorticismo....	10
Figura 4: Alopecia e abdómen pendular num gato com hiperadrenocorticismo.....	13
Figura 5: Gato diagnosticado com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise que se apresenta obeso (9.2 kg) e com abdómen pendular. Apesar do mau estado geral do pêlo não há alopecia.....	13
Figura 6: Gato com hiperadrenocorticismo que se apresenta obeso (5.5 kg) e com a aparência clássica de abdómen pendular.....	13

Figura 7: Lesões cutâneas profundas num gato com hiperadrenocorticismismo.....	15
Figura 8: Gato com hiperadrenocorticismismo que apresenta pele extremamente frágil, com veias proeminentes e abdômen pendular.....	15
Figura 9: Gato com hiperadrenocorticismismo dependente da hipófise. Notar a alopecia, a pele fina e as evidências de lesões cutâneas causadas por <i>grooming</i> . O gato apresenta ainda obesidade e abdômen pendular.....	15
Figura 10: Fotografia da pele extremamente fina e frágil de um gato com sinais clínicos de hiperadrenocorticismismo.....	16
Figura 11: Alopecia bilateral simétrica num gato com hiperadrenocorticismismo dependente da hipófise.....	16
Figura 12: Alopecia difusa num gato com hiperadrenocorticismismo.....	16
Figura 13: Alopecia e lesões cutâneas severas num gato com hiperadrenocorticismismo.....	17
Figuras 14 e 15: Lesão de grandes dimensões (7cm x 7.5 cm) localizada do lado direito do tórax de um gato com hiperadrenocorticismismo. Figura 14 mostra a lesão numa primeira observação pelo médico veterinário e a figura 15 mostra a mesma lesão duas semanas após o início do tratamento com metirapona. Notar a alopecia e a pele fina na figura 21 e o re-crescimento do pêlo na figura 22.....	17
Figura 16: Lesão grave e de grandes dimensões induzida por procedimentos de contenção de rotina num gato com hiperadrenocorticismismo.....	18
Figuras 17 e 18: Projecção dorso-ventral (17) e lateral (18) da região abdominal de um gato com hiperadrenocorticismismo. Notar a presença de excesso de gordura peri-visceral e de hepatomegália moderada.....	27
Figura 19: Projecção lateral direita da região abdominal de um gato com hiperadrenocorticismismo. Notar a presença de uma massa em posição cranial ao rim direito.....	28
Figura 20: Projecção lateral da região abdominal de um gato clinicamente normal, onde é observável a mineralização das glândulas adrenais (setas).....	28
Figura 21: Representação esquemática do comprimento e da largura da glândula adrenal felina.....	30
Figura 22: Imagem ecográfica da glândula adrenal direita de um gato. A distância 1 e 2 indicam o comprimento e a largura respectivamente. São visíveis duas zonas, uma zona central hiperecogénica que é rodeada por uma zona periférica hipoecogénica.....	31
Figura 23: Imagem ecográfica da glândula adrenal direita de um gato com hiperadrenocorticismismo; esta glândula encontra-se aumentada e hipoecogénica. As setas preenchidas assinalam a veia cava caudal e as setas não preenchidas assinalam a sombra acústica.....	31
Figura 24: Tomografia computadorizada com contraste de um gato de 13 anos com hiperadrenocorticismismo dependente da hipófise. O corte transversal permite observar um aumento das dimensões da hipófise (6.2 mm de altura e 6.8 mm de largura) assinalado pela seta.....	32
Figura 25: A hipersecreção de cortisol, no caso de tumor adrenal funcional, conduz a uma diminuição da concentração de ACTH através do mecanismo de “feedback negativo”. Nestas circunstâncias, a administração de dexametasona não causa supressão acrescida na secreção de ACTH e também não promove a supressão dos níveis plasmáticos de cortisol.....	38
Figura 26: As elevadas concentrações plasmáticas de ACTH observadas no hiperadrenocorticismismo dependente da hipófise conduzem a resistência da hipófise à supressão exercida por doses baixas de dexametasona.....	39

Figura 27: Glândulas adrenais hiperplásicas, após excisão cirúrgica, de um gato com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise.....	48
Figura 28: Gata em estudo durante os primeiros dias de hospitalização no HVR (fotografia original).....	62
Figuras 29 e 30: Embora não fosse uma manifestação muito exuberante, a gata em estudo apresentava algumas zonas de alopecia, sobretudo ao nível dos pavilhões auriculares e na região entre estes.....	63
Figura 31: Síndrome de pele frágil observada na paciente. A pele apresentava-se extremamente fina, inelástica e rasgava facilmente	63
Figura 32: Aspecto do abdómen pendular apresentado pela paciente	63
Figuras 33 e 34: Imagem ecográficas do rim direito (33) e esquerdo (34) da paciente, que se encontravam, de um modo geral, globosos, com o córtex espessado e hiperecogénicos	65
Figura 35: Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda da paciente. A largura da glândula foi igual a 1.11 cm e o comprimento igual a 2.07 cm, havendo deste modo um claro aumento das suas dimensões	66
Figura 36: Imagem ecográfica da glândula adrenal direita da paciente. A largura da glândula foi igual a 0.32 cm, medida que está dentro dos parâmetros normais	66
Figuras 37 e 38: Projecção ventro-dorsal (37) e lateral (38) da região torácica e abdominal da gata em estudo. Notar o bom contraste radiográfico, a presença de excesso de gordura intra-abdominal e de abdómen pendular (imagens originais).....	66
Figura 39: Glândula adrenal esquerda após individualização da veia frénico-abdominal e imediatamente antes do início da excisão	68
Figura 40: Glândula adrenal direita da paciente após excisão cirúrgica	68

Índice de tabelas

Tabela 1: Dimensões médias das glândulas adrenais do gato	29
Tabela 2: Resumo das principais vantagens e desvantagens do rácio cortisol/creatinina urinários.....	35
Tabela 3: Resumo das principais vantagens e desvantagens do teste de estimulação pela ACTH....	38
Tabela 4: Resumo das principais vantagens e desvantagens do teste de supressão pela dexametasona em dose baixa	40
Tabela 5: Resumo das principais vantagens e desvantagens do teste de supressão pela dexametasona em dose alta	42
Tabela 6: Resumo das principais vantagens e desvantagens do teste combinado	43
Tabela 7: Resumo das principais vantagens e desvantagens do doseamento da ACTH endógena....	45

Índice de abreviaturas

°C: graus Celsius

%: percentagem

ACTH: Hormona adrenocorticotrófica ou corticotrofina (*Adrenocorticotropic hormone*)

ALT: Alanina-amino-transferase

ANF: Factor atrial natriurético (*Atrial natriuretic factor*)

AST: Aspartato-amino-transferase

BID: duas vezes ao dia

CRH: Hormona libertadora da corticotrofina (*Corticotropin-releasing hormone*)

DM: *Diabetes mellitus*

EDTA: Ácido etileno diaminotetracético

EUA: Estados Unidos da América

FAS: Fosfatase alcalina sérica

FMV: Faculdade de medicina veterinária

HVR: Hospital veterinário do Restelo

IGF-1: *Insulin-like growth factor-1*

IgG: Imunoglobulina G

IM: Via de administração intramuscular

IV: Via de administração endovenosa

Kg: quilograma

MEN: Neoplasia endócrina múltipla (*Multiple endocrine neoplasia*)

Mg: miligrama

Pd: polidipsia

PO: Vias de administração *per os*

Pu: poliúria

PZI: Protamine zinc insulin

QID: quatro vezes ao dia

RCCU: Rácio cortisol-creatinina urinário

RM: Ressonância magnética

SC: Via de administração sub-cutânea

SID: uma vez ao dia

TAC: Tomografia axial computadorizada

TID: três vezes ao dia

TSH: Tirotrófina (*Thyroid stimulating hormone*)

UTL: Universidade técnica de Lisboa

α -MSH: alfa-melanotrofina

Descrição das actividades desenvolvidas no estágio curricular

A componente prática do estágio curricular que esteve na base da realização da presente dissertação foi desenvolvida no Hospital Veterinário do Restelo (HVR), durante um período de cerca de 1240 horas. O referido estágio, que contemplou as áreas de clínica e cirurgia de pequenos animais, decorreu sob a orientação da Dr.^a Maria João Dinis da Fonseca e co-orientação da Professora Doutora Maria Teresa Villa de Brito.

O estágio foi efectuado num horário rotativo diário que abrangeu períodos diurnos, nocturnos, fins-de-semana e feriados, bem como consultas ao domicílio, de modo a possibilitar o acompanhamento de todo o tipo de situações clínicas, incluindo urgências. As actividades desenvolvidas foram repartidas pelas áreas de medicina interna, cirurgia, exames complementares de diagnóstico e internamento.

No âmbito da medicina interna, foi possível participar em consultas de clínica geral bem como em consultas de referência, nomeadamente nas áreas de cardiologia, ortopedia, oftalmologia, dermatologia, neurologia e clínica de animais exóticos. Nestas consultas, com o auxílio do médico veterinário assistente, foram realizadas as seguintes actividades: elaboração da história pregressa, realização de exame físico completo, contenção do paciente, colheita de sangue e urina para análise, colocação de cateteres endovenosos, aplicação de pensos, remoção de pontos de sutura, preparação e administração de fármacos por via subcutânea, intramuscular, endovenosa e intra-óssea, entre outras actividades.

No serviço de cirurgia, as actividades desenvolvidas consistiram na preparação dos pacientes, monitorização anestésica, auxílio ao cirurgião e acompanhamento dos pacientes no período pós-operatório. Os procedimentos cirúrgicos observados dividiram-se pelas áreas da cirurgia de tecidos moles, cirurgia oftalmológica e ortopédica e ainda cirurgia de espécies exóticas.

Relativamente aos exames complementares, estes abrangeram essencialmente a área da imagiologia e de exames laboratoriais de diagnóstico. No serviço de imagiologia, foi possível observar e participar na execução de diversos métodos de exame imagiológico, nomeadamente ecografia abdominal, ecocardiografia, radiografia digital e ecografia ocular. Na radiologia, foi praticado o posicionamento do animal bem como a observação e interpretação da imagem radiográfica. Na ecografia, foi possível observar e praticar o posicionamento e movimentação da sonda no paciente bem como a observação e interpretação da imagem ecográfica. Adicionalmente, foram ainda observados e praticados alguns procedimentos ecoguiados como punção aspirativa, cistocentese, abdominocentese e pericardiocentese.

A nível laboratorial, foram realizados vários testes como hemograma, análises bioquímicas, análises de urina, esfregaços sanguíneos, citologias, testes de diagnóstico rápido, entre outros.

Por fim, no serviço de internamento, as actividades efectuadas foram desenvolvidas em 4 áreas distintas: cães, gatos, espécies exóticas e pacientes infectocontagiosos. Os cuidados prestados aos pacientes internados nestas quatro áreas abrangeram alimentação, higiene e bem-estar, monitorização de alguns parâmetros clínicos como temperatura, nível de glicemia, frequência cardíaca, pressão arterial, entre outros, preparação e administração de medicação, substituição de cateteres endovenosos, algaliação, substituição de pensos, monitorização de pacientes em estado crítico, entre outras actividades.

A realização deste estágio curricular possibilitou não só a recolha de dados que levaram à descrição do caso clínico apresentado na segunda parte da presente dissertação, como também permitiu a aplicação de conhecimentos adquiridos ao longo do curso, com vista à preparação para a futura vida profissional.

Introdução

Em 1932, o neurocirurgião norte-americano Dr. Harvey Cushing (1869-1939) descreveu clinicamente um grupo de pessoas que apresentavam pequenos adenomas hipofisários basófilos. Estudos a partir das características clínicas, bioquímicas e histológicas destes pacientes indicaram que o denominador comum entre eles era a exposição crónica a concentrações excessivas de cortisol em circulação.

O epónimo “Síndrome de Cushing” refere-se então a um vasto conjunto de alterações clínicas e químicas, resultantes todas elas da exposição prolongada a concentrações elevadas de glucocorticóides. Este termo foi primeiramente utilizado em medicina humana e, mais recentemente, também aplicado em medicina veterinária (Feldman & Nelson, 2004). De um modo mais abrangente, esta endocrinopatia pode também ser designada por hiperadrenocorticismo, uma vez que se caracteriza pela hiperactividade funcional do córtex adrenal (Rossmeisl *et al.*, 2000). Embora o termo “hiperadrenocorticismo” possa ser empregue para definir qualquer situação em que ocorra produção excessiva de uma hormona adrenocortical, tanto no gato como no cão, este termo refere-se geralmente à hipersecreção de cortisol e aos sinais clássicos resultantes do hipercortisolismo.

O hiperadrenocorticismo é uma alteração pouco comum no gato, havendo um número reduzido de casos descritos na bibliografia veterinária (Watson & Herrtage, 1998; Rossmeisl *et al.*, 2000; Schoeman, Evans, Childs & Herrtage, 2000; Rijnberk, Kooistra & Mol, 2003; Feldman & Nelson, 2004; Gunn-Moore, 2005; Meij, der Vlugt-Meijer, van den Ingh, Flik & Rijnberk, 2005; Kooistra, Galac, Buijtels & Meij, 2009). De facto, desde que o primeiro caso de hiperadrenocorticismo felino foi apresentado em 1975 por Fox e Beatty (Henry, Clark, Young & Spano, 1996; Fracassi *et al.* 2006), apenas cerca de 70 casos foram descritos na literatura veterinária (Mooney, 1998; Schoeman *et al.*, 2000; Gunn-Moore, 2005; Fracassi *et al.*, 2006). A maioria destes artigos científicos descrevem um só caso clínico e apenas cinco reportam pequenas séries de casos (Nelson, Feldman & Smith, 1988; Duesberg, Nelson, Feldman, Vaden & Scott-Moncrieff, 1995; Watson & Herrtage, 1998; Lien, Huang & Chang, 2006). É de assinalar que os 7 casos de hiperadrenocorticismo felino descritos em 1988 (Nelson *et al.*) foram observados ao longo de um período de 9 anos e os 6 casos descritos em 1998 (Watson & Herrtage) foram observados ao longo de um período de 11 anos.

Embora alguns autores tenham sugerido que esta alteração poderá ter sido sub-diagnosticada no passado, continuam a ser observados poucos casos de hiperadrenocorticismo felino. Este facto verifica-se apesar dos actuais avanços a nível imagiológico, nomeadamente na área da ultrasonografia e da TAC, bem como do aperfeiçoamento na aplicação de testes endócrinos que permitem avaliar a funcionalidade do eixo Hipotálamo- Hipófise- Glândulas adrenais (HHA) nesta espécie.

A presente dissertação tem assim como principais objectivos por um lado, compilar a informação actualmente disponível relativamente a esta endocrinopatia em gatos e por outro relatar um caso clínico de hiperadrenocorticismo felino observado no Hospital Veterinário do Restelo (HVR). A autora espera que a consecução dos objectivos propostos permita um melhor entendimento desta doença felina.

Parte I

Revisão Bibliográfica:

Hiperadrenocorticism felino

1 Etiologia

O hiperadrenocorticismo pode ter várias origens etiológicas, tendo todas elas como denominador comum o excesso de cortisol sistémico. Este excesso de cortisol pode ocorrer secundariamente à administração crónica de glucocorticóides exógenos, designando-se esta forma por hiperadrenocorticismo iatrogénico, ou pode ocorrer de forma natural, sendo esta forma designada por hiperadrenocorticismo espontâneo (Mooney, 1998; Gunn-Moore, 2005; Chiaramonte & Greco, 2007; Kooistra *et al.*, 2009).

Existem ainda outras causas possíveis para o excesso de cortisol, como sejam a hiperplasia hipotalâmica com excesso de secreção de hormona libertadora da corticotrofina (CRH) e a secreção ectópica de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) de origem neoplásica. No entanto, estes fenómenos, embora descritos em medicina humana, nunca foram observados no gato nem no cão, pelo que são pouco relevantes em medicina veterinária (Feldman & Nelson, 2004).

1.1 Hiperadrenocorticismo iatrogénico

O hiperadrenocorticismo iatrogénico deve-se à administração prolongada de glucocorticóides exógenos para fins terapêuticos, quer por via IV, por via oral ou por via tópica, que são muitas vezes empregues no tratamento de doenças alérgicas e imunomediadas. Esta administração prolongada pode conduzir à supressão da libertação hipotalâmica de CRH e da libertação hipofisária de ACTH, havendo deste modo uma inactividade funcional do córtex adrenal. Como resultado, desenvolve-se uma síndrome clínica de hiperadrenocorticismo, mas com concentrações de cortisol consistentes com hipofunção adrenal, isto é, hipoadrenocorticismo (Síndrome de Addison) (Widmer & Guptill, 1995; Ferasin, 2001).

Enquanto que o diagnóstico de hiperadrenocorticismo iatrogénico no cão é relativamente frequente, no gato é raro (Ferasin, 2001; Feldman & Nelson, 2004; Lien *et al.*, 2006; Chiaramonte & Greco, 2007). De facto, os gatos são muitas vezes considerados menos susceptíveis aos efeitos induzidos pelos glucocorticóides do que as outras espécies domésticas. Estudos farmacológicos que avaliem os efeitos destes esteróides em gatos são raros e a maioria das doses de glucocorticóides recomendadas para esta espécie são extrapoladas de estudos em humanos ou em cães e modificadas com base nos resultados da experiência clínica. Com efeito, as doses recomendadas são bastante discrepantes, sendo a opinião predominante a de que os gatos requerem uma dose mais alta que os cães. Esta opinião é suportada por um estudo que mostra que os gatos, comparativamente aos cães, têm aproximadamente metade da densidade de receptores para glucocorticóides na pele e no fígado. A densidade destes receptores noutros tecidos não foi ainda determinada.

Este mesmo estudo encontrou também uma menor afinidade de ligação nos receptores de glucocorticóides felinos (Broek & Stafford, 1992, citado por Lowe, Campbell & Graves, 2008b).

Embora o aparecimento de sinais clínicos atribuíveis ao hiperadrenocorticismismo iatrogénico seja raro no gato, pode no entanto haver supressão do eixo HHA, associado à administração de glucocorticóides exógenos. Efectivamente, segundo Middleton, Watson, Howe & Caterson (1987), os gatos aos quais foi administrada prednisolona, nas doses ≥ 2 mg/kg/dia durante duas semanas, apresentaram diminuição da concentração basal de cortisol e da concentração pós teste de estimulação pela ACTH. Nestes animais, as concentrações de cortisol normalizaram 30 dias após o fim da administração da prednisolona.

1.2 Hiperadrenocorticismismo espontâneo

No gato, à semelhança do que ocorre também no cão, o hiperadrenocorticismismo espontâneo é provocado em cerca de 80 a 85% dos casos por tumores hipofisários que sintetizam e excretam excesso de ACTH, conduzindo a hiperplasia adrenocortical secundária e, conseqüentemente, causando secreção excessiva de cortisol. Os restantes 15 a 20% dos casos de hiperadrenocorticismismo espontâneo são provocados por tumores adrenocorticais que secretam cortisol de forma autónoma (Mooney, 1998; Ettinger & Feldman, 2004; Feldman & Nelson, 2004; Gunn-Moore, 2005; Chiaramonte & Greco, 2007; Greco, 2007; Kooistra *et al.*, 2009).

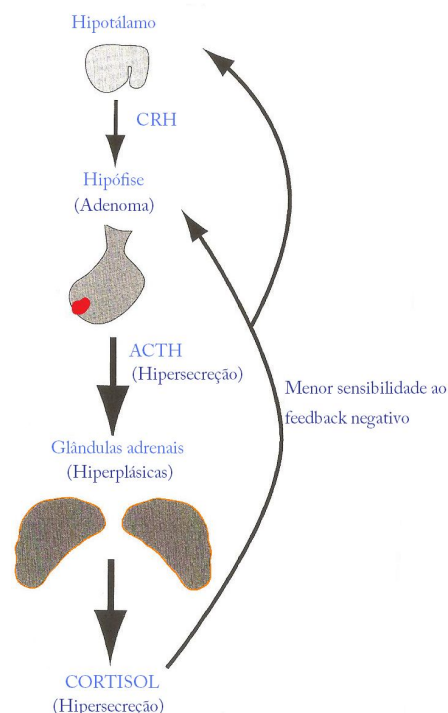
Foi descrita em pacientes humanos e caninos a ocorrência de hiperadrenocorticismismo provocado por tumores hipofisários e adrenocorticais em simultâneo. Esta situação é no entanto extremamente rara (Greco, Peterson, Davidson, Feldman & Komurek, 1999).

1.2.1 Hiperadrenocorticismismo dependente da hipófise

Foi demonstrado que os tumores hipofisários resultam de uma só linha celular aberrante que, de forma autónoma, secreta ACTH em excesso, conduzindo então a hiperplasia adrenocortical e conseqüente hipercortisolemia (Feldman & Nelson, 2004) (Figura 1).

No gato, estes tumores hipofisários são geralmente adenomas, embora também tenham sido diagnosticados alguns casos de carcinomas hipofisários. Cerca de 50% destes tumores são microscópicos e os restantes 50% têm dimensões suficientemente grandes, isto é com diâmetro superior a 3-4 mm, para serem visualizados através de métodos imagiológicos, como a ressonância magnética (RM) e tomografia axial computadorizada (TAC), cirurgia ou necrópsia (Feldman & Nelson, 2004).

Figura 1 – O hiperadrenocorticismo dependente da hipófise está associado a hipersecreção de ACTH a partir da hipófise e hipersecreção de cortisol a partir das glândulas adrenais (adaptado de Panciera & Carr, 2006)



Os adenomas hipofisários podem ter origem no lobo anterior ou na *pars intermédia* (Peterson, Kemppainen & Orth, 1994; Meij *et al.*, 2005). Diversos estudos funcionais e morfológicos demonstraram que nos cães, os tumores localizados na *pars intermédia* podem ter origem tanto nas células corticotróficas como nas células melanotróficas (Willemse, Vroom, Mol & Rijnberk, 1993; Meij *et al.*, 2005), embora a maioria tenha origem nas primeiras (Kooistra *et al.*, 2009). Também no gato foram encontrados tumores na *pars intermédia* que coraram positivamente tanto para a ACTH como para a α -MSH (hormona alfa-melanócito-estimulante) (Meij, Voorhout, van den Ingh & Rijnberk, 2001). Num estudo realizado em ratos (Antakly & Eisen, 1985, citado por Fracassi *et al.*, 2006), foi demonstrado que as células da *pars intermédia* geralmente não expressam receptores para glucocorticóides; como tal, estas células deverão ser resistentes à supressão exercida pelos referidos glucocorticóides. O facto do efeito inibitório dos glucocorticóides sobre as células da *pars intermédia* estar diminuído pode contribuir para que os tumores, com origem nesta região hipofisária, sejam tendencialmente maiores que os tumores corticotróficos do lobo anterior (Peterson *et al.*, 1982, citado por Fracassi *et al.*, 2006). No gato, não foram até agora reportadas expressões diferenciais de receptores glucocorticóides na *pars intermédia* e no lobo anterior (Fracassi *et al.*, 2006). Os adenomas hipofisários são considerados tumores benignos. Contudo, quando estes apresentam grandes dimensões são considerados macroadenomas e embora as suas características histológicas sejam benignas, a sua capacidade de infiltração e extensão para as estruturas circundantes faz com que estes tumores tenham uma evolução clínica grave, com uma elevada taxa de reincidência após remoção cirúrgica (Meij *et al.*, 2005). Nos cães, 10 a 20% dos casos de macroadenomas hipofisários estão associados ao aparecimento de

sinais neurológicos (Feldman & Nelson, 2004). Embora os gatos com macroadenomas só raramente manifestem sintomatologia neurológica secundária (Mayer, Greco & LaRue, 2006), foi descrito um caso de um gato que, para além de apresentar a sintomatologia clássica de hiperadrenocorticismo felino, apresentava também sinais neurológicos, nomeadamente cegueira, alterações de comportamento, *circling* e vocalização continua (Fracassi *et al.*, 2006). Recentemente, foi também descrito o primeiro caso clínico de um gato com hiperadrenocorticismo devido a macroadenoma hipofisário que para além de poliúria, polidipsia, síndrome de pele frágil e *diabetes mellitus* (DM) apresentava síndrome vestibular e toxoplasmose concomitante (Spada *et al.*, 2010).

Está descrita em medicina humana a ocorrência de adenomas hipofisários duplos ou múltiplos, isto é, dois ou mais tumores morfológicamente distintos que secretam duas ou mais hormonas. Em 2004 (Meij, van der Vlugt-Meijer, van den Ingh & Rijnberk), foi observado o primeiro caso de um adenoma duplo num gato. Os resultados histológicos e imunocitoquímicos obtidos a partir do tecido hipofisário colhido por hipofisectomia revelaram a existência de um adenoma corticotrófico e de um adenoma somatotrófico, separados por tecido adeno-hipofisário inalterado. O gato apresentava sintomatologia compatível tanto com hiperadrenocorticismo como com acromegália.

Cerca de 5% dos gatos e cães com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise podem apresentar ainda uma variante anatómica da forma clássica desta doença, desenvolvendo uma síndrome denominada hiperplasia adrenocortical macronodular. Esta alteração caracteriza-se por adrenomegália unilateral ou bilateral, com desenvolvimento de múltiplos nódulos de dimensões variadas no córtex adrenal. A patogénese exacta desta síndrome não é ainda clara (Feldman & Nelson, 2004).

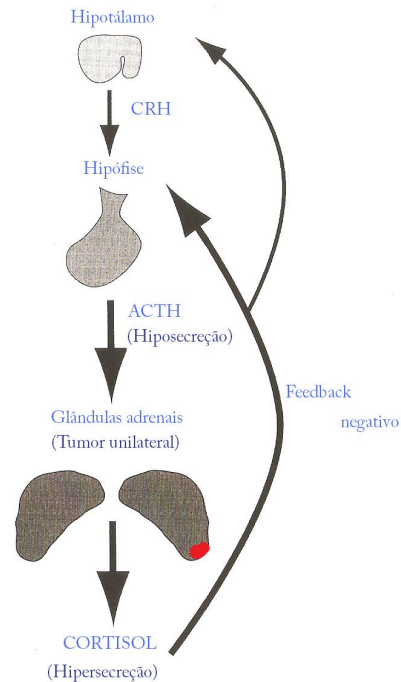
1.2.2 Hiperadrenocorticismo dependente da glândula adrenal

Aproximadamente 50% dos tumores adrenocorticais em gatos são adenomas, sendo a metade restante carcinomas (Nelson *et al.*, 1988; Duesberg *et al.*, 1995; Watson & Herrtage, 1998) (Figura 2).

Os tumores adrenocorticais, para além de terem a capacidade de secretar cortisol, também podem sintetizar outras hormonas esteróides, nomeadamente aldosterona (DeClue *et al.*, 2005), progesterona (Boord & Griffin, 1999; Rossmesl *et al.*, 2000; DeClue *et al.*, 2005) ou testosterona (Feldman & Nelson, 2004; Millard, Pickens & Wells, 2009). Recentemente foi descrita pela primeira vez a associação entre um adenoma cortical na glândula adrenal direita e um feocromocitoma na glândula adrenal esquerda num gato com poliúria, polidipsia, polifagia, agressividade e aumento de peso (Calsyn, Green, Davis & Reilly 2010). A ocorrência de hiperadrenocorticismo devido a tumores adrenocorticais bilaterais é raro, mas foi descrita no cão (Ford, Feldman & Nelson, 1993).

Existe ainda uma outra forma de hiperadrenocorticismismo dependente da glândula adrenal que se caracteriza por hiperplasia primária das adrenais mas que ao contrário do que ocorre na hiperplasia adrenocortical macronodular, referida anteriormente, a hiperplasia e hiperfunção adrenal não estão dependentes da produção hipofisária de ACTH. Esta é uma alteração rara em medicina humana, na qual o hipercortisolismo resulta provavelmente da presença de receptores adrenais aberrantes (Pereira, Araújo & Bisi, 2001).

Figura 2 – No hiperadrenocorticismismo induzido por tumor adrenal funcional há hipersecreção autónoma de cortisol que leva a uma redução da secreção de ACTH, através do mecanismo de *feedback* negativo (adaptado de Panciera & Carr, 2006)



2 Epidemiologia

2.1 Idade

O hiperadrenocorticismismo surge geralmente em gatos de meia-idade a idosos, com idade entre os 5 e os 16 anos (Widmer & Guphill, 1995; Mooney, 1998; Watson & Herrtage, 1998; Feldman & Nelson, 2004; Gunn-Moore, 2005). A idade média para o aparecimento do hiperadrenocorticismismo felino varia, consoante a bibliografia consultada, entre 9 e os 11 anos (Peterson & Steele, 1986; Zerbe, Nachreiner, Dunstan & Dalley, 1987a; Nelson *et al.*, 1988; Duesberg *et al.*, 1995; Watson & Herrtage, 1998; Boord & Griffin, 1999; Rossmeisl *et al.*, 2000; Skelly, Petrus & Nicholls, 2003; Neiger, Witt, Noble & German, 2004).

2.2 Sexo

Os estudos iniciais no âmbito do hiperadrenocorticismo felino indicavam que haveria uma maior predisposição das fêmeas em desenvolver esta doença. Embora alguma literatura mais recente continue a indicar que 60 a 70% dos felinos afectados pertencem ao género feminino (Rossmeisl *et al.*, 2000; Ettinger & Feldman, 2004), a grande maioria dos estudos, actualmente, indica não existir qualquer predisposição sexual (Mooney, 1998; Watson & Herrtage, 1998; Feldman & Nelson, 2004).

2.3 Raça

Não foi encontrada para esta endocrinopatia qualquer predisposição racial (Widmer & Guphill, 1995; Watson & Herrtage, 1998; Gunn-Moore, 2005). Num estudo retrospectivo efectuado com os dados de 51 gatos com hiperadrenocorticismo, os gatos mais afectados foram os de pêlo curto (61%). As raças encontradas neste estudo incluíram a siamesa, persa, abissínia e o gato europeu comum (Feldman & Nelson, 2004).

3 Manifestações clínicas

Os sinais clínicos de hiperadrenocorticismo felino espontâneo são, de um modo geral, menos graves que os sinais apresentados pelos cães com a mesma alteração. Este facto poderá atrasar o diagnóstico nos gatos, havendo manifestação de sinais clínicos ligeiros durante cerca de 1 a 12 meses antes do paciente ser levado à consulta; o hiperadrenocorticismo felino é por isso geralmente diagnosticado numa fase já mais avançada da doença (Watson & Herrtage, 1998; Feldman & Nelson, 2004). Alguns autores sugeriram anteriormente que os sinais clínicos em gatos com esta endocrinopatia só eram observáveis pelo proprietário e pelo médico veterinário após o desenvolvimento de DM (Nelson *et al.*, 1988). De facto, cerca de 80% dos gatos com hiperadrenocorticismo apresenta concomitantemente DM (Nelson *et al.*, 1988; Duesberg *et al.*, 1995; Mooney, 1998; Watson & Herrtage, 1998; Neiger *et al.*, 2004; Chiaramonte & Greco, 2007), presumivelmente devido à maior sensibilidade desta espécie aos efeitos diabetogénicos do excesso de cortisol (Mooney, 1998; Lowe *et al.*, 2008a). Contudo, embora em muitos casos, as alterações clínicas mais significativas só surjam após o aparecimento de DM, estas alterações podem ocorrer em gatos que não são diabéticos ou podem preceder o diagnóstico de DM em vários meses (Mooney, 1998; Watson & Herrtage, 1998; Feldman & Nelson, 2004; Neiger *et al.*, 2004). Comparativamente, no cão, só 5 a 15% dos animais

afectados desenvolvem DM, geralmente em estados mais avançados do hiperadrenocorticismismo canino (Ramsey & Ristic, 2007).

A história pregressa e as manifestações clínicas do hiperadrenocorticismismo felino são muitas vezes vagas e subtis (Gunn-Moore, 2005). Relativamente à história pregressa, as alterações que mais frequentemente levam os proprietários de gatos com hipercortisolismo a consultarem o médico veterinário são a poliúria, polidipsia e polifagia. No caso de gatos previamente diagnosticados como diabéticos, estes três sinais são associados pelos proprietários a dificuldade de regulação da DM. Outras alterações também frequentes mas menos referidas pelos proprietários incluem: perda de peso, letargia e alterações dermatológicas, tais como pele frágil, alopecia, falha de crescimento do pêlo geralmente após tricotomia e mau estado geral do pêlo (Peterson & Steele, 1986; Zerbe *et al.*, 1987a; Nelson *et al.*, 1988; Furuzawa, Une & Nomura, 1992; Watson & Herrtage, 1998; Meij *et al.*, 2005). Há também frequentemente história de infecções recorrentes do tracto urinário ou do trato respiratório superior e de abscessos (Peterson & Steele, 1986; Nelson *et al.*, 1988; Duesberg *et al.*, 1995; Watson & Herrtage, 1998; Skelly *et al.*, 2003).

Relativamente ao exame físico, as principais alterações observadas são: abdómen pendular, atrofia muscular generalizada e manifestações dermatológicas, como alopecia, atrofia cutânea, lesões cutâneas, seborreia e hiperpigmentação (Figura 3).

Figura 3 – O desenvolvimento de alopecia, abdómen pendular ou de pele extremamente frágil num gato com mau controlo diabético pode conduzir à suspeita da presença de hiperadrenocorticismismo (adaptado de Mooney, 1998)



Menos frequentemente é observada hepatomegália, alterações gastrointestinais como diarreia ou obstipação, alterações respiratórias como dispneia e taquipneia e posição plantígrada dos membros posteriores devido a neuropatia diabética (Peterson & Steele, 1986; Zerbe *et al.*, 1987a; Nelson *et al.*, 1988; Furuzawa *et al.*, 1992; Duesberg *et al.*, 1995; Watson & Herrtage, 1998; Boord & Griffin, 1999; Rossmeisl *et al.*, 2000; Skelly *et al.*, 2003).

Os sinais clínicos observáveis em gatos com a forma iatrogénica do hiperadrenocorticismismo são semelhantes aos da forma espontânea da doença e incluem polidipsia, poliúria, atrofia muscular, letargia e hepatomegália (Ferasin, 2001; Lien *et al.*, 2006). Ao contrário do que acontece no hiperadrenocorticismismo espontâneo, os gatos com a forma iatrogénica da doença apresentam geralmente um bom estado de pêlo, sem sinais de alopecia (Duesberg & Peterson, 1997). O enrolamento da ponta do pavilhão auricular é um sintoma raro de

hiperadrenocorticismo felino e foi sugerido que este ocorre sobretudo nos casos de alteração iatrogénica (Lowe *et al.*, 2008b). Num estudo retrospectivo realizado em 2006 (Lien *et al.*), de entre 12 gatos diagnosticados com hiperadrenocorticismo iatrogénico, 4 gatos apresentaram DM transitória concomitante e noutros 4 gatos houve suspeita de desenvolvimento de hipotireoidismo transitório; o período médio de regressão dos sinais clínicos apresentados por estes pacientes, após a interrupção da terapêutica com glucocorticóides, foi de 4.9 meses.

3.1 Poliúria e Polidipsia

A poliúria e a polidipsia são muitas vezes os primeiros sinais clínicos observados em cães com hipercortisolismo, surgindo em mais de 80% dos casos (Ramsey & Ristic, 2007). Pelo contrário, no gato, estas duas alterações desenvolvem-se habitualmente em fases mais avançadas da doença (Peterson & Steele, 1986; Widmer & Guptill, 1995) e são muitas vezes indistinguíveis da DM mal controlada (Duesberg & Peterson, 1997).

A natureza etiológica destas manifestações clínicas parece também ser diferente entre as duas espécies. No cão, os glucocorticóides em excesso parecem inibir a secreção ou a acção da vasopressina, o que conduz a poliúria e, secundariamente, a polidipsia. No hiperadrenocorticismo canino os valores da glucose sanguínea estão geralmente dentro dos limites normais ou apenas ligeiramente aumentados, pelo que a hiperglicémia pouco deverá contribuir para a poliúria e polidipsia (Feldman & Nelson, 2004).

Pelo contrário, no gato, o aparecimento destes dois sinais clínicos coincide normalmente com o desenvolvimento de hiperglicémia e glicosúria moderadas a graves. Consequentemente, nesta espécie, a poliúria e a polidipsia resultam da diurese osmótica secundária à hiperglicémia e à glicosúria associada. A prova deste fenómeno é a pequena incidência de poliúria e polidipsia em gatos a receber tratamento com glucocorticóides exógenos (Peterson & Steele, 1986; Ettinger & Feldman, 2004; Feldman & Nelson, 2004).

3.2 Polifagia

O excesso de cortisol, com consequente resistência à insulina, faz com que a maioria dos gatos com hiperadrenocorticismo apresentem também DM. Uma vez que, para além da poliúria, polidipsia e perda de peso, a polifagia é um dos sinais cardinais de DM, a explicação para o aparecimento deste sinal clínico parece ser clara (Feldman & Nelson, 2004).

3.3 Perda de peso

Alguns dos sinais clínicos observados em gatos com hiperadrenocorticismo resultam da acção do excesso de glucocorticóides sobre o metabolismo desses animais. De facto, em períodos em que ocorre diminuição das concentrações plasmáticas de glucose, os glucocorticóides ajudam a preservar a normoglicémia, promovendo a gluconeogénese, a lipólise e a diminuição da utilização periférica de glucose (Kemppainen & Behrend, 1997; Lowe *et al.*, 2008b).

Embora muitos gatos se apresentem inicialmente obesos (Mooney, 1998; Watson & Herrtage, 1998), a incapacidade de utilização da glucose associada à DM conduz a um estado fisiológico análogo ao jejum. Consequentemente, ocorre síntese hepática de glucose a partir de produtos resultantes do catabolismo de tecido muscular e de tecido adiposo, o que conduz à perda de peso observada em gatos com hiperadrenocorticismo. Uma vez que, na maioria destes pacientes, há um mau controlo diabético, apesar de insulino-terapia, é difícil promover um aumento do peso nestes animais. Nos gatos com hiperadrenocorticismo mas sem DM associada, assume-se que a perda de peso se deva aos efeitos catabólicos do excesso de cortisol (Lowe *et al.*, 2008b).

A perda de peso é um achado importante no hiperadrenocorticismo felino, visto que um dos diagnósticos diferenciais desta síndrome é a acromegália, uma doença geralmente associada a aumento do peso (Feldman & Nelson, 2004).

3.4 Atrofia muscular e Letargia

A atrofia muscular e a letargia ocorrem secundariamente aos efeitos do hipercortisolismo. O excesso de cortisol promove o catabolismo proteico e a inibição da captação de glucose, o que por sua vez conduz a atrofia muscular e consequente enfraquecimento muscular. A letargia pode ser atribuída a essa fraqueza muscular e é muitas vezes notada pelo proprietário devido ao facto do gato “passar mais tempo a dormir” (Nelson & Feldman, 2004; Chiaramonte & Greco, 2007; Lowe *et al.*, 2008b).

3.5 Abdómen pendular

Ao nível do tecido adiposo, o cortisol em excesso promove a estimulação de enzimas lipolíticas, conduzindo ao aumento da taxa de lipólise e à redistribuição da gordura para o abdómen e para o fígado. Esta redistribuição da gordura, juntamente com o aumento do conteúdo abdominal que provoca pressão sobre a musculatura enfraquecida desta região (Figuras 4, 5 e 6), levam à aparência clássica de abdómen pendular em todas as espécies

com Síndrome de Cushing (Cunningham, 2004; Feldman & Nelson, 2004; Lowe *et al.*, 2008b).

Figura 4 – Alopécia e abdômen pendular num gato com hiperadrenocorticismo
(adaptado de Chiaramonte & Greco, 2007)



Figura 5 – Gato diagnosticado com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise que se apresenta obeso (9.2 kg) e com abdômen pendular. Apesar do mau estado geral do pêlo não há alopecia
(adaptado de Watson & Herrtage, 1998)



Figura 6 – Gato com hiperadrenocorticismo que se apresenta obeso (5.5 kg) e com a aparência clássica de abdômen pendular (adaptado de Ferasin, 2001)



3.6 Hepatomegália

A hepatopatia induzida por esteróides, comum no hiperadrenocorticismo canino, caracteriza-se histologicamente por acumulação intracitoplasmática de glicogénio e vacuolização difusa dos hepatócitos. Esta hepatopatia pode desencadear algumas alterações bioquímicas que serão posteriormente descritas e conduz a hepatomegália que pode ser palpável em cães com hiperadrenocorticismo (Lowe, Campbell, Barger, Schaeffer & Borst, 2008a; Lowe *et al.*, 2008b).

Algumas descrições de casos clínicos de hiperadrenocorticismo felino indicam não ter sido detectada hepatomegália nos pacientes observados (Peterson & Steele, 1986; Watson & Herrtage, 1998). Contudo, outros autores descreveram um aumento das dimensões hepáticas em gatos afectados (Nelson & al., 1988; Furuzawa *et al.*, 1992; Ferasin, 2001). Assim, embora alguns autores indiquem que a hepatomegália em gatos com hipercortisolismo é secundária à DM concomitante (Feldman & Nelson, 2004; Chiaramonte & Greco, 2007), é possível que a hepatopatia induzida por esteróides também possa ocorrer no gato, embora menos frequentemente que no cão (Ferasin, 2001; Lowe *et al.*, 2008b). A prova desta afirmação foi a observação de deposição hepática de glicogénio em alguns gatos tratados, durante 16 dias, com as doses terapêuticas de acetato de megestrol (Middleton *et al.*, 1987). De igual modo, a biopsia hepática eco-guiada realizada num gato com hiperadrenocorticismo iatrogénico devido a administração de triamcinolona, revelou vacuolização hepatocelular difusa e acumulação hepática de glicogénio, os quais são compatíveis com hepatopatia esteróide. Este gato apresentava igualmente uma elevação marcada da actividade das enzimas hepáticas (Schaer & Ginn, 1999). Por fim, Lowe *et al.* (2008a) demonstraram igualmente a presença de alterações compatíveis com hepatopatia esteróide em gatos tratados com doses imunossupressivas de glucocorticóides.

3.7 Alterações dermatológicas

Os glucocorticóides exercem na pele efeitos atróficos que podem conduzir a atrofia epidérmica e dérmica, a uma maior propensão para lesões da pele e a má cicatrização dessas lesões. Estes efeitos devem-se à supressão da proliferação de fibroblastos, bem como à supressão de outras proteínas constituintes da matriz extracelular, como o colagénio, o ácido hialurónico e a elastina. A supressão do colagénio, juntamente com a acção anti-inflamatória desempenhada pelos glucocorticóides, são provavelmente responsáveis pelos efeitos deletérios do excesso de cortisol no processo de cicatrização (Behrend & Kemppainen, 1997; Lowe *et al.*, 2008b).

Num estudo que incluía 62 gatos com hiperadrenocorticismo espontâneo, foi observado que 62% dos gatos apresentavam pele fina e frágil, 23% tinham queda excessiva de pêlo e 14% apresentavam lacerações cutâneas (Feldman & Nelson, 2004) (Figura 7). Outras alterações cutâneas menos frequentes incluem hiperpigmentação e seborreia (Gunn-Moore, 2005).

Figura 7 – Lesões cutâneas profundas num gato com hiperadrenocorticismo (adaptado de Chiaramonte & Greco, 2007)



3.7.1 Síndrome de pele frágil

A síndrome de pele frágil, caracterizada por pele extremamente fina, com perda de elasticidade e que rasga com facilidade (Figuras 8, 9 e 10), é um sinal clínico presente em cerca de 54% dos casos de hiperadrenocorticismo e é uma alteração específica do gato. Os procedimentos de rotina, como o comportamento felino normal de cuidar do pêlo (*grooming*) ou o acto de levantar uma prega de pele para administrações por via subcutânea, podem resultar em lacerações graves (Duesberg & Peterson, 1997; Mooney, 1998) (Figura 16).

Esta alteração dermatológica tanto pode resultar do excesso de glucocorticóides endógenos como exógenos (Gunn-Moore, 2005; Lowe *et al.*, 2008b) e a sua presença parece contribuir negativamente para o prognóstico de gatos com hiperadrenocorticismo (Duesberg & Peterson, 1997).

Figura 8 – Gato com hiperadrenocorticismo que apresenta pele extremamente frágil, com veias proeminentes e abdómen pendular (adaptado de Schwedes, 1997)



Figura 9 – Gato com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise. Notar a alopecia, a pele fina e as evidências de lesões cutâneas causadas por *grooming*. O gato apresenta ainda obesidade e abdómen pendular (adaptado de Watson & Herrtage, 1998)



Figura 10 – Fotografia da pele extremamente fina e frágil de um gato com sinais clínicos de hiperadrenocorticismo (adaptado de Rossmeisl *et al.*, 2000)



3.7.2 Alopecia

Alopecia bilateral e simétrica é um achado comum em cães com hipercortisolismo, mas raro em gatos com a mesma endocrinopatia (Feldman & Nelson, 2004; Ramsey & Ristic, 2007). De facto, na generalidade, a alopecia observada no gato tende a ser menos grave e assimétrica (Nelson *et al.*, 1988; Ettinger & Feldman, 2004) (Figuras 11, 12 e 13).

A principal observação dos proprietários em relação ao estado do pêlo é a falha do seu crescimento após tricotomia realizada pelo veterinário ou a sua perda abundante devido a *grooming* normal ou excessivo, para além de um mau estado geral do pêlo. A falha de crescimento deve-se provavelmente a atrofia folicular e o pêlo que de facto cresce tende a ser frágil, fino e esparso (Peterson & Steele, 1986; Nelson *et al.*, 1988; Duesberg *et al.*, 1995; Watson & Herrtage, 1998; Ettinger & Feldman, 2004).

Figura 11 – Alopecia bilateral simétrica num gato com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise (adaptado de Nelson *et al.*, 1988)



Figura 12 – Alopecia difusa num gato com hiperadrenocorticismo (adaptado de Roccabianca *et al.*, 2006)

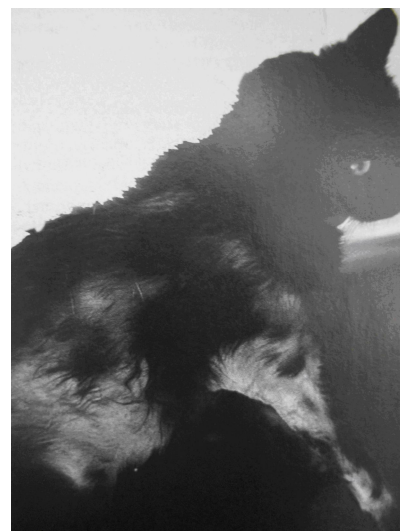


Figura 13 – Alopecia e lesões cutâneas severas num gato com hiperadrenocorticism

(adaptado de Schwedes, 1997)



3.7.3 Lesões cutâneas

As lacerações cutâneas comumente observadas no hiperadrenocorticism felino são propensas a infecções e são de cicatrização difícil (Mooney, 1998) (Figura 23). De facto, as concentrações excessivas de cortisol levam a perda de gordura subcutânea que é mobilizada para o abdómen, a maior friabilidade dos vasos sanguíneos que ficam mais superficiais devido à perda de protecção da gordura subcutânea (Figura 15) e a diminuição das propriedades de cicatrização normais.

Também a supressão do sistema imunitário vai contribuir para a exacerbação destas alterações, havendo, tal como acontece noutras espécies, uma maior propensão para desenvolvimento de infecções cutâneas (Figuras 14 e 15). A DM concomitante, quando presente, pode também contribuir para o aparecimento de infecções (Peterson & Steele, 1986; Nelson *et al.*, 1988; Watson & Herrtage, 1998; Feldman & Nelson, 2004).

Figura 14 e 15 – Lesão de grandes dimensões (7cm x 7.5 cm) localizada do lado direito do tórax de um gato com hiperadrenocorticism. A figura 14 mostra a lesão numa primeira observação pelo médico veterinário e a figura 15 mostra a mesma lesão duas semanas após o início do tratamento com metirapona. Notar a alopecia e a pele fina na figura 21 e o re-crescimento do pêlo na figura 22 (adaptado de Daley *et al.*, 1993)

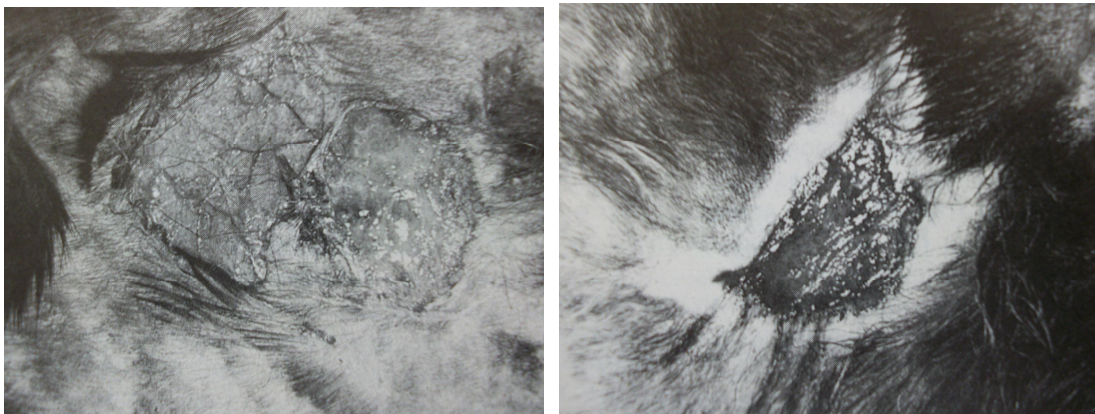


Figura 16 – Lesão de grandes dimensões induzida por procedimentos de contenção de rotina num gato com hiperadrenocorticismo (adaptado de Rossmeisl *et al.*, 2000)



3.8 Enrolamento da ponta do pavilhão auricular

Secundariamente ao estado catabólico criado pelo hipercortisolismo, pode haver diminuição da força dos ligamentos, tendões e estruturas cartilaginosas. O enfraquecimento da cartilagem pode permitir que as extremidades dos pavilhões auriculares enrolem, em gatos afectados. Só muito raramente esta alteração tem sido observada e quando presente, está geralmente associada a hiperadrenocorticismo iatrogénico (Feldman & Nelson, 2004; Lowe *et al.*, 2008a; Lowe *et al.*, 2008b).

3.9 Sinais neurológicos

Como já referido, por vezes a presença de macroadenomas hipofisários pode conduzir ao aparecimento de sintomatologia neurológica. Embora este fenómeno seja raro no gato, os sinais observados podem incluir: desorientação, depressão, ataxia, tetraparalisia, nistagmus, *circling*, *head pressing*, alterações de comportamento, perda de visão, convulsões e coma (Fracassi *et al.*, 2007).

3.10 Alterações cardiovasculares

No gato, os glucocorticóides foram associados ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Num estudo que teve como ponto de partida a administração de acetato de metilprednisolona em gatos clinicamente normais, foi sugerido que os mecanismos patofisiológicos através dos quais os glucocorticóides podem predispor os gatos a desenvolverem ICC estão relacionados com a expansão do volume plasmático. Esta expansão poder-se-á dever ao efeito hiperosmótico da hiperglicémia induzida pelos glucocorticóides que leva a passagem do fluido do meio intracelular para o meio extracelular (Ployngam, Tobias, Smith, Torres & Ross, 2006).

Outra possível causa para a expansão do volume plasmático poderá ser a acção inibitória do cortisol sobre a secreção da vasopressina ou sobre a acção desta hormona nos tubulos colectores renais. O cortisol pode também levar ao aumento do factor atrial natriurético (ANF) que conduz ao aumento da taxa de filtração glomerular (Kemppainen & Behrend, 1997; Cunningham, 2004; Ployngam *et al.*, 2006).

4 Diagnósticos diferenciais

Deve suspeitar-se de hiperadrenocorticismo felino espontâneo em gatos de meia-idade a idosos que apresentem a sintomatologia previamente descrita, particularmente se também estiver presente DM refractária ao tratamento (Gunn-Moore, 2005). No caso de gatos não diabéticos, determinados achados podem conduzir à suspeita de hiperadrenocorticismo, tais como pele fina e frágil, abdómen pendular e atrofia muscular (Feldman & Nelson, 2004). Este quadro clínico pode ser no entanto semelhante ao de outras alterações, pelo que é essencial fazer a diferenciação entre elas.

Os principais diagnósticos diferenciais de hiperadrenocorticismo felino são a DM, a resistência à insulina, a acromegália, o hipertiroidismo, a insuficiência hepática ou a insuficiência renal, os tumores adrenais secretores de hormona sexual (Chiaromonte & Greco, 2007) e a neoplasia endócrina múltipla (Reimer *et al.*, 2005; Roccabianca *et al.*, 2006).

4.1 Diabetes Mellitus e resistência à insulina

A DM está entre as doenças mais frequentemente diagnosticadas em pequenos animais e é, juntamente com o hipertiroidismo, uma das duas alterações endócrinas mais frequentemente encontradas no gato (Feldman & Nelson, 2004).

Como já referido, existe uma forte relação entre o hiperadrenocorticismo felino e a DM tanto que, muitas vezes, a suspeita inicial de síndrome de Cushing surge da presença de hiperglicémia que, apesar de insulino-terapia, é de difícil controlo.

A hiperglicémia persistente pode resultar de diversos factores, tais como: hiperglicémia induzida por factores de *stress*, utilização de tipo ou dose de insulina incorrectos, potenciais erros do proprietário na manipulação e/ou administração da insulina, efeito Somogyi, metabolismo rápido da insulina ou resistência à insulina (Elliot, Feldman, Koblik, Samii & Nelson, 2000).

Há identificação de resistência à insulina em gatos diabéticos insulino-dependentes quando uma dose tipicamente adequada de insulina não é capaz de induzir uma resposta biológica

normal (Scott-Moncrieff, 2010). Não há uma dose absoluta de insulina que defina claramente esta síndrome mas, de um modo geral, gatos com DM são considerados resistentes à insulina se as concentrações sanguíneas de glucose excedem frequentemente os 300 mg/dl quando a dose de insulina excede 6 a 8 UI/dose ou se são necessárias quantidades excessivas de insulina (> 2.2 UI/Kg/dose, por exemplo) para manter a glicemia abaixo de 300 mg/dl (Feldman & Nelson, 2004). Entre os factores que podem interferir com a sensibilidade da insulina incluem-se:

- doenças concomitantes, tais como pancreatite ou outras doenças inflamatórias não específicas;
- processos infecciosos, como, por exemplo, infecções do trato urinário ou da pele que conduzem ao aumento da produção de hormonas antagonistas da insulina nomeadamente glucágon, cortisol e epinefrina;
- neoplasias sobretudo linfoma e tumores das células mastocitárias, provavelmente devido a secreção de hormonas diabetogénicas, alterações da função hepática, metabolismo lipídico e/ou alteração da resposta dos tecidos à insulina;
- doenças cardíacas;
- alterações endócrinas, incluindo acromegália e hiperadrenocorticismo (Nelson *et al.*, 1988; Feldman & Nelson, 2004; Elliot *et al.*, 2000; Hackendahl & Schaer, 2006).

Relativamente ao hiperadrenocorticismo, a resistência à insulina é causada por excesso de glucocorticóides (Lowe *et al.*, 2008b). As concentrações excessivas de glucocorticóides promovem gluconeogénese hepática, diminuição da utilização periférica de glucose e inibição da afinidade dos receptores celulares para a insulina (Nelson *et al.*, 1988; Schoeman *et al.*, 2000; Fracassi *et al.*, 2006). Se as células β pancreáticas permanecerem funcionais, a resolução do antagonismo insulínico deverá promover uma melhoria da intolerância à glucose; pelo contrário, se o hipercortisolismo crónico e a resistência à insulina persistirem, pode ocorrer exaustão das células β , morte celular e subsequente DM hipoinsulínica (Nelson *et al.*, 1988).

4.2 Acromegália

A acromegália é, tal como o hiperadrenocorticismo, uma alteração rara no gato, que surge geralmente em machos castrados de meia-idade a idosos. Tal como também ocorre no hiperadrenocorticismo felino, a acromegália pode levar a DM com resistência à insulina (Meij *et al.*, 2004; Gunn-Moore, 2005).

Esta endocrinopatia é provocada por adenomas hipofisários somatotróficos, secretores de excesso de hormona de crescimento (Meij *et al.*, 2004).

O diagnóstico de acromegália é feito através da demonstração de concentrações elevadas de hormona de crescimento em circulação. Contudo, este teste não está amplamente

disponível pelo que, em alternativa, pode fazer-se a medição da concentração da IGF-1 (“Insulin-like growth factor-1”) cuja produção é directamente estimulada pela hormona de crescimento. A ressonância magnética e tomografia axial computadorizada são também meios úteis para a visualização de possíveis massas hipofisárias (Mooney, 1998; Elliot *et al.*, 2000; Feldman & Nelson, 2004; Fracassi *et al.*, 2006).

4.3 Hipertiroidismo

Foi demonstrado que o hipertiroidismo em gatos está associado ao aumento da secreção adrenocortical de cortisol (Zerbe *et al.*, 1987b; Lange, Galac, Trip & Kooistra, 2004). Esta observação é consistente com a hiperactividade adrenocortical observada em pacientes humanos com hipertiroidismo. Neste pacientes, há um aumento do número de episódios secretórios de cortisol, bem como da quantidade de hormona secretada por cada episódio (Gallagher *et al.*, 1972; Dluhy, 2000, citado por Lange *et al.*, 2004). Este aumento da frequência e da amplitude dos episódios secretórios deve-se ao aumento da secreção hipofisária de ACTH. De facto, num estudo realizado em ratos, o excesso de hormonas da tiróide induziu um aumento da secreção de ACTH que, por sua vez, levou a um aumento simétrico das glândulas adrenais desses animais (Kamilaris *et al.*, 1991, citado por Lange *et al.*, 2004).

Embora a secreção de ACTH e consequentemente de cortisol, possam estar aumentadas no hipertiroidismo, tal situação não resulta geralmente em hipercortisolemia. Este facto deve-se ao aumento da *clearance* metabólica do cortisol, também associada ao hipertiroidismo, isto é, as hormonas da tiróide aceleram a catabolização do cortisol para a sua forma biologicamente inactiva. O aumento da secreção da ACTH no hipertiroidismo pode então surgir como um mecanismo compensatório para o aumento da *clearance* metabólica do cortisol (Dluhy, 2000, citado por Lange *et al.*, 2004).

Gatos com hipertiroidismo demonstram por vezes diminuição da tolerância a factores de *stress*, como, por exemplo, o exame físico (Feldman & Nelson, 2004). Esta intolerância ao *stress* pode estar associada à activação do eixo HHA e pode contribuir também para a hipersecreção de cortisol.

Embora as características clínicas do hiperadrenocorticismo e do hipertiroidismo felino sejam diferentes, deve excluir-se a hipótese da segunda endocrinopatia quando há suspeita da primeira, tanto mais que alguns dos testes endócrinos empregues para o diagnóstico de hipersecreção adrenocortical em gatos podem levar a resultados positivos em ambas as alterações patológicas (Lange *et al.*, 2004).

4.4 Insuficiência hepática e insuficiência renal

Os resultados dos testes endócrinos de função adrenal podem também estar alterados noutras doenças não relacionadas com as glândulas adrenais como, por exemplo, a insuficiência hepática ou a insuficiência renal (Zerbe *et al.*, 1987b; Zerbe, 2000). De facto, quando se investiga a possibilidade de hiperadrenocorticismo felino, é importante procurar também evidências de interacção com outras alterações clínicas. Tal ocorre, uma vez que a Síndrome de Cushing felina é diagnosticada sobretudo em gatos idosos, o grupo etário que é frequentemente afectado por mais do que uma doença (Gunn-Moore, 2005).

Relativamente à doença renal, as principais alterações encontradas em gatos com insuficiência renal e DM concomitante incluem duração mais prolongada do efeito da insulina e resistência à insulina, que causam hipoglicémia e hiperglicémia, respectivamente. Existem igualmente evidências que apontam para diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina. A combinação destes efeitos pode resultar em DM de difícil controlo. Adicionalmente, a insuficiência renal pode tornar mais difícil a monitorização do paciente uma vez que a poliúria e a polidipsia não podem ser usadas como indicadores de controlo glicémico fiáveis (Feldman & Nelson, 2004; Hackendahl & Schaer, 2006).

4.5 Tumores adrenais secretores de hormona sexual

Os sinais clínicos de hiperadrenocorticismo felino podem ocorrer devido ao aumento da concentração de outras hormonas esteróides para além do cortisol. Efectivamente, a presença de tumores adrenais funcionais secretores de progesterona podem conduzir a um quadro clínico semelhante ao de hipercortisolismo.

Tal como os glucocorticóides, os progestagénios antagonizam a actividade da insulina, podendo igualmente conduzir a DM com resistência à insulina. Outras manifestações clínicas de hiperprogesteronismo incluem poliúria e polidipsia, polifagia, atrofia cutânea e alopecia. Estes sinais clínicos, semelhantes aos de hiperadrenocorticismo, foram observados em 2 gatos com adenocarcinomas adrenocorticais secretores de progesterona e também num gato com carcinomas adrenocorticais bilaterais. Nestes gatos, o diagnóstico foi feito através da determinação das concentrações séricas de progesterona (Boord & Griffin, 1999; Rossmeisl *et al.*, 2000; Quante *et al.*, 2009).

4.6 Neoplasia endócrina múltipla (*Multiple endocrine neoplasia - MEN*)

A MEN engloba um conjunto de alterações que se caracterizam pelo desenvolvimento simultâneo de hiperplasia, neoplasia, ou ambas, em dois ou mais tecidos endócrinos. Esta é uma entidade clínica rara, tanto em medicina humana como veterinária, mas que foi

observada em três gatos. Entre outros sinais, dois destes três gatos apresentavam DM com resistência à insulina e alopecia simétrica (Reimer *et al.*, 2005; Roccabianca *et al.*, 2006).

Os tumores endócrinos funcionais no pâncreas, nas glândulas adrenais ou nas glândulas paratiróides são pouco comuns no gato. Como tal, a detecção de uma destas alterações deve suscitar uma avaliação clínica completa, nomeadamente através da pesquisa de outras alterações endócrinas, de modo a eliminar a possibilidade de MEN (Reimer *et al.*, 2005).

5 Avaliação do paciente felino com hiperadrenocorticismo

5.1 Avaliação laboratorial

As alterações laboratoriais que, tipicamente, são encontradas em cães com hiperadrenocorticismismo são inconsistentes em gatos com a mesma doença, tornando mais difícil o reconhecimento do hiperadrenocorticismismo felino (Smith & Feldman, 1987; Mooney, 1998). Muitas vezes, os resultados obtidos no hemograma, no perfil bioquímico e na urianálise não revelam alterações específicas que sejam úteis no estabelecimento do diagnóstico (Nelson *et al.*, 1988). Contudo, é importante a avaliação destes parâmetros, de forma a excluir outras causas para os sintomas apresentados e identificar qualquer evidência de alterações concomitantes (Ramsey & Ristic, 2007).

5.1.1 Hematologia

Um dos efeitos dos glucocorticóides é exercido sobre a movimentação das células do sistema imunitário. Devido a este efeito, poderão ocorrer alterações tais como: neutrofilia e monocitose, devido a diminuição da marginação destas células e diminuição da diapedese dos neutrófilos nos tecidos e eosinopenia devido a sequestro destas células na medula óssea. Os glucocorticóides podem ainda suprimir a proliferação de linfócitos, provavelmente devido à sua redistribuição para compartimentos extravasculares, como a medula óssea (Ruckebusch, Phaneuf & Dunlop, 1991; Lowe *et al.*, 2008b).

O leucograma de *stress*, caracterizado por neutrofilia, monocitose, linfopenia e eosinopenia, é assim um achado comum no hiperadrenocorticismismo canino (Feldman & Nelson, 2004; Lowe *et al.*, 2008b). Embora o leucograma de *stress* tenha sido descrito em alguns gatos com hipercortisolismo (Zerbe *et al.*, 1987a; Feldman & Nelson, 2004), a sua observação nesta espécie não tem sido consistente (Peterson & Steele, 1986; Furuzawa *et al.*, 1992;

Watson & Herrtage, 1998; Ferasin, 2001; Meij *et al.*, 2004; Fracassi *et al.*, 2006; Lowe *et al.*, 2008b).

O hemograma dos cães com hipercortisolismo encontra-se geralmente normal, podendo, no entanto, observar-se por vezes policitemia ligeira (Feldman & Nelson, 2004). No gato, o hemograma pode ocasionalmente revelar anemia regenerativa (Watson & Herrtage, 1998).

5.1.2 Parâmetros bioquímicos

5.1.2.1 Glucose

A observação de hiperglicémia transitória em gatos clinicamente normais é um achado relativamente comum, devido ao *stress* muitas vezes associado ao procedimento da colheita de sangue (Willemse *et al.*, 1993). Esta hiperglicémia associada ao *stress*, pode conduzir a glicosúria ou a valores de glucose sanguínea superiores a 360 mg/dl em gatos doentes não diabéticos (Rand & Marshall, 2005).

Nos pacientes com hiperadrenocorticism, este nível de *stress* poderá ainda ser exacerbado pela hipercortisolemia associada (Watson & Herrtage, 1998). Assim, são comuns níveis elevados de glucose sanguínea em gatos com hiperadrenocorticism, tanto mais que cerca de 80% destes gatos apresentam simultaneamente DM refractária ao tratamento com insulina (Nelson *et al.*, 1988; Ettinger & Feldman, 2004; Feldman & Nelson, 2004).

5.1.2.2 Ureia e Creatinina

Os valores de ureia e de creatinina não variam significativamente em gatos com síndrome de Cushing, embora muito pontualmente tenham sido descritos valores abaixo dos níveis normais (Feldman & Nelson, 2004), provavelmente devido a diurese osmótica resultante da glicosúria (Lowe *et al.*, 2008a).

Na série de seis gatos com hiperadrenocorticism descrita em 1998 (Watson & Herrtage), um dos pacientes, um gato com treze anos e meio, apresentava aumento dos valores de ureia e de creatinina e outro paciente, um gato com doze anos, apresentava elevação apenas da ureia; ambos apresentavam DM concomitante e ambos desenvolveram insuficiência renal. Dada a sua idade, os dois gatos estavam em maior risco de desenvolverem doença renal, independentemente do hipercortisolismo e da DM concorrente. Contudo, foi descrita uma relação entre DM e glomerulopatia proliferativa em gatos. Deste modo, o possível desenvolvimento de doença renal em gatos com síndrome de Cushing e DM concomitante, deve ser tido em conta aquando do diagnóstico e da instituição do tratamento (Zerbe *et al.*, 1987a).

5.1.2.3 Enzimas hepáticas

Um pequeno aumento da actividade da alanino-aminotransferase (ALT) foi encontrado em 40% dos gatos com hiperadrenocorticism (Duesberg & Peterson, 1997).

O aumento da ALT é observado em cerca de 50% dos casos de hiperadrenocorticismo canino (Feldman & Nelson, 2004), mas a alteração hepática mais frequente nestes cães é o aumento da fosfatase alcalina sérica (FAS) (85 a 90% dos casos) (Peterson & Steele, 1986; Zerbe *et al.*, 1987a; Nelson *et al.*, 1988; Watson & Herrage, 1998; Rossmeisl *et al.*, 2000).

No gato, só 20% dos pacientes apresentam aumento da FAS (Duesberg & Peterson, 1997). A percentagem baixa de gatos com aumento desta enzima hepática, comparativamente com os cães, deve-se, por um lado, ao facto de o tempo de meia-vida da FAS no cão ser de aproximadamente 72 horas, mas de apenas 7 horas no gato (Gunn & Alleman, 2005); por outro lado, os gatos não possuem a isoenzima da FAS induzida por glucocorticóides que é encontrada nos cães (Watson & Herrtage, 1998; Feldman & Nelson, 2004; Gunn & Alleman, 2005; Chiaramonte & Greco, 2007).

Como já referido, nos cães com excesso crónico de cortisol, é comum desenvolver-se hepatopatia esteróide. No gato, tem sido mais difícil comprovar a ocorrência desta hepatopatia, provavelmente porque os testes menos invasivos, como a determinação do perfil bioquímico, não permitem demonstrar consistentemente a presença desta alteração. Com efeito, sem o auxílio da biopsia hepática estas alterações passam despercebidas no gato. No entanto, nos estudos em que foram realizadas biopsias hepáticas de gatos tratados com glucocorticóides, foi consistentemente descrita a presença de vacuolização hepática (Middleton *et al.*, 1987; Schaer & Ginn, 1999; Lowe *et al.*, 2008a).

5.1.2.4 Colesterol

A hipercolesterolemia é outra alteração por vezes encontrada no hiperadrenocorticismo tanto canino (60 a 70% dos cães afectados) como felino (cerca de 50% dos gatos afectados) (Panciera & Carr, 2006). Embora os glucocorticóides promovam a libertação de lípidos para a circulação (Lowe *et al.*, 2008a), o aumento dos níveis de colesterol é no entanto uma alteração inespecífica que pode ser observada também noutras doenças como, por exemplo, na DM (Feldman & Nelson, 2004).

5.1.3 Urinálise

Embora em muitos cães com hiperadrenocorticismo a densidade urinária seja menor que 1.015, os gatos frequentemente apresentam valores elevados de densidade urinária (> 1.030), apesar da poliúria e polidipsia muitas vezes presentes (Nelson *et al.*, 1988; Watson & Herrtage, 1998; Ettinger & Feldman, 2004).

A hipostenúria ou isostenúria que ocorre em cerca de 80% dos pacientes caninos deve-se à diminuição da secreção e à inibição da acção da vasopressina nos tubos colectores renais, o que resulta numa forma de diabetes insipidus (Panciera & Carr, 2006). Uma vez que os gatos com hipercortisolemia raramente apresentam urina diluída, não existem evidências que sugiram que estes apresentem uma síndrome semelhante à dos cães. Assim, foi

sugerido que no hiperadrenocorticismo felino, a poliúria e a polidipsia resultam da DM concomitante ou, em alguns casos, de insuficiência renal crónica (Feldman & Nelson, 2004). Devido a uma frequência de cerca de 80% de desenvolvimento de DM, muitos gatos com síndrome de Cushing (Furuzawa *et al.*, 1992) apresentam glicosúria (Peterson & Steele, 1986; Nelson *et al.*, 1988; Watson & Herrtage, 1998; Ettinger & Feldman, 2004; Gunn-Moore, 2005).

Finalmente, os gatos com síndrome de Cushing podem ainda apresentar evidências de infecção do trato urinário e podem também apresentar proteinúria, por perda sobretudo de albumina, secundária a alterações glomerulares (Peterson & Steele, 1986; Zerbe *et al.*, 1987a; Nelson *et al.*, 1988; Watson & Herrtage, 1998; Boord & Griffin, 1999; Feldman & Nelson, 2004).

5.1.4 Ionograma

Nos gatos com hipercortisolismo, pode observar-se hipocaliémia e hiponatrémia secundárias ao efeito mineralocorticoide apresentado pelo cortisol (Ferasin, 2001). Em animais diabéticos, a hipocaliémia pode também dever-se aos efeitos da insulina que força a entrada de potássio para o interior das células, juntamente com a poliúria e a polidipsia, que levam a uma maior perda renal de potássio (Watson & Herrtage, 1998).

5.1.5 Tiroxina (T₄)

A hipercortisolemia, através do seu efeito de *feedback negativo* sobre a hipófise, pode conduzir a diminuição da secreção de tirotrofina (TSH), o que resulta em hipotireoidismo secundário (Feldman & Nelson, 2004). Embora em cerca de 70% dos cães com hiperadrenocorticismo se observem valores de T₄ abaixo dos níveis normais, nos gatos, os valores desta hormona estão geralmente normais e só ocasionalmente diminuídos (Watson & Herrtage, 1998; Feldman & Nelson, 2004).

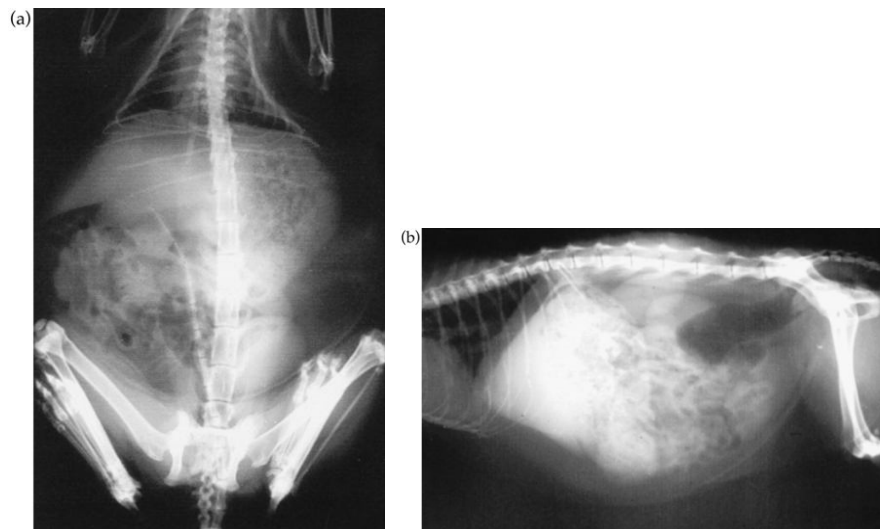
5.2 Avaliação imagiológica

Várias técnicas imagiológicas podem ser empregues de forma a facilitar o diagnóstico e a classificação etiológica do hiperadrenocorticismo em gatos. Contudo, os resultados obtidos através destes exames devem ser interpretados em conjugação com outros factores, particularmente os dados da anamnese, sinais clínicos e resultados dos testes de função endócrina (Widmer & Gupill, 1995).

5.2.1 Radiologia

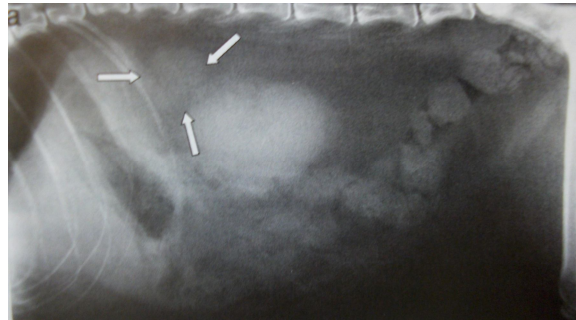
As alterações radiográficas geralmente associadas ao hiperadrenocorticismo felino são: um bom contraste radiográfico resultante da deposição de gordura no mesentério, o abdômen pendular, a redução da musculatura lombar e a distensão da bexiga (Widmer & Guptill, 1995; Watson & Herrtage, 1998; Feldman & Nelson, 2004) (Figuras 17 e 18). Embora alguns autores não tenham observado sinais radiográficos de aumento das dimensões hepáticas em gatos com hipercortisolismo (Watson & Herrtage, 1998), a maioria tem descrito a existência de hepatomegália nestes pacientes (Nelson *et al.*, 1988; Feldman & Nelson, 2004). Sinais de osteopenia não são comuns no gato, embora tenham sido observados num paciente com hiperadrenocorticismo e insuficiência renal concomitante (Watson & Herrtage, 1998). Podem ainda ser observáveis sinais de tromboembolismo pulmonar, secundário à hipercortisolemia, caracterizado por aumento das artérias pulmonares e efusão pleural (Widmer & Guptill, 1995).

Figura 17 e 18 – Projecção dorso-ventral (17) e lateral (18) da região abdominal de um gato com hiperadrenocorticismo. Notar a presença de excesso de gordura peri-visceral e de hepatomegália moderada (adaptado de Ferasin, 2001)



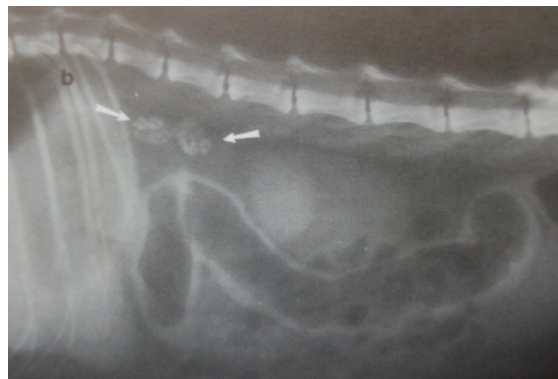
Embora as glândulas adrenais hiperplásicas tenham geralmente dimensões demasiado reduzidas para que possam ser radiologicamente detectadas, alguns tumores adrenocorticais podem ser suficientemente grandes para serem vistos através de radiografia abdominal convencional. As massas adrenais unilaterais de grandes dimensões podem deslocar o rim ou outros órgãos abdominais, fornecendo evidências acrescidas de adrenomegália (Nelson *et al.*, 1988; Widmer & Guptill, 1995) (Figura 19).

Figura 19 – Projecção lateral direita da região abdominal de um gato com hiperadrenocorticism. Notar a presença de uma massa em posição cranial ao rim direito (adaptado de DeClue *et al.*, 2005)



A presença de mineralização adrenal deve ser cuidadosamente interpretada, uma vez que cerca de 30% dos gatos clinicamente normais apresentam esta alteração que constitui muitas vezes um achado acidental (Barthez, Nyland & Feldman, 1998; Mooney, 1998; Watson & Herrtage, 1998; Gunn-Moore, 2005) (Figura 20).

Figura 20 – Projecção lateral da região abdominal de um gato clinicamente normal, onde é observável a mineralização das glândulas adrenais (setas) (adaptado de Widmer & Guptill, 1995)



Uma vez que a radiografia abdominal apenas permite a observação de glândulas adrenais extremamente aumentadas ou mineralizadas, é útil, em casos de suspeita de hiperadrenocorticism felino, recorrer também a ecografia abdominal (Feldman & Nelson, 2004).

5.2.2 Ecografia

Até há algum tempo atrás, o exame ecográfico das glândulas adrenais felinas era raramente executado. Vários factores terão contribuído para este fenómeno, tais como as dimensões reduzidas e a posição retroperitoneal das glândulas, a interposição de estruturas digestivas e a pouca cooperação dos pacientes na manutenção da mesma posição durante algum tempo (Widmer & Guptill, 1995; Barthez *et al.*, 1998); também o facto das doenças adrenais serem raras no gato terá sido um factor importante (Zimmer, Horauf & Reusch, 2000).

Actualmente, graças a uma melhoria dos equipamentos utilizados e a um aperfeiçoamento das técnicas empregues, é possível uma avaliação ecográfica mais consistente das glândulas adrenais felinas (Widmer & Guptill, 1995). Esta avaliação tem grandes vantagens em relação a outros métodos imagiológicos, visto que permite a observação tanto de glândulas adrenais normais como alteradas, o procedimento de exame é rápido e não requer anestesia (Barthez *et al.*, 1998).

Ao contrário do que acontece no cão, no gato as glândulas adrenais esquerda e direita têm sensivelmente a mesma forma (Aughey & Frye, 2001). As dimensões médias destas glândulas no gato são apresentadas na tabela seguinte (Tabela 1) (Zimmer *et al.*, 2000).

Tabela 1 – Dimensões médias das glândulas adrenais do gato

	Comprimento (cm)	Largura (cm)
Adrenal direita	0,67 – 1,37 Média: 0,98	0,29 – 0,45 Média: 0,39
Adrenal esquerda	0,45 – 1,33 Média: 0,89	0,3 – 0,53 Média: 0,39

Para a visualização ecográfica das glândulas adrenais é aconselhável o uso de transdutores de 7.5 a 10 MHz, uma vez que estas estruturas são difíceis de identificar com transdutores de frequência mais baixa (3 a 5 MHz) (Widmer & Guptill, 1995; Kealy & McAllister, 2005). Deve proceder-se à tricotomia do abdómen ventral, bem como de ambos os flancos, sobre os dois últimos espaços intercostais no lado direito e caudalmente à última costela no lado esquerdo (Kealy & McAllister, 2005). Deve ser tomado especial cuidado aquando da tricotomia de modo a evitar lacerações cutâneas em pacientes com síndrome de pele frágil.

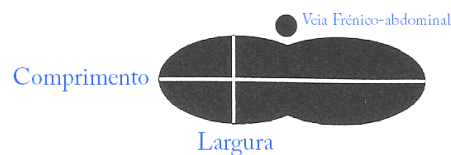
Para a localização e identificação das glândulas adrenais, são essenciais movimentos de sonda lentos e metódicos e aplicação moderada de pressão, na medida em que a pressão exagerada pode deformar as glândulas adrenais, fazendo com que estas adquiram diferentes configurações (Widmer & Guptill, 1995).

A glândula adrenal esquerda é encontrada entre o pólo cranial do rim esquerdo e a aorta; estas duas estruturas abdominais podem ser úteis como pontos de referência para a identificação da glândula. A glândula adrenal direita está localizada próxima à veia cava caudal, caudalmente ao fígado e ao nível do pólo cranial do rim direito (Dyce, Sack & Wensing, 2004). Para a visualização de qualquer uma das glândulas adrenais, pode ser útil recorrer à ecografia com Doppler, de forma a facilitar a distinção entre vasos sanguíneos e as glândulas (Widmer & Guptill, 1995; Barthez *et al.*, 1998). Está descrito que no cão e por vezes também no gato, é tecnicamente mais difícil a visualização da glândula adrenal

direita, uma vez que esta tem uma posição mais cranial em relação à glândula esquerda, o que faz com que as costelas, o gás do tubo digestivo e os movimentos respiratórios possam dificultar a obtenção de imagens (Barthez *et al.*, 1998; Feldman & Nelson, 2004). Contudo, no gato, é por vezes mais difícil visualizar a glândula adrenal esquerda, uma vez que o rim esquerdo tem maior mobilidade e por isso uma posição mais variável nesta espécie do que no cão (Barthez *et al.*, 1998).

Em condições normais, as glândulas adrenais felinas, direita e esquerda, são idênticas, alongadas e apresentam um formato que varia entre o oval e a forma de amendoim ou feijão (Barthez *et al.*, 1998); não existem igualmente diferenças significativas entre a largura e o comprimento das duas glândulas (Figura 21).

Figura 21 – Representação esquemática do comprimento e da largura da glândula adrenal felina (adaptado de Zimmer *et al.*, 2000)



Comparativamente aos tecidos circundantes, as glândulas adrenais do gato são hipoeogénicas. Por vezes, é possível observar perifericamente uma linha hipereogénica, que provavelmente corresponderá à cápsula glandular e uma região central com mais ecogenecidade que a periferia da glândula. Não foi determinado se estas duas zonas representam a medula e o córtex adrenal (Zimmer *et al.*, 2000; Feldman & Nelson, 2004; Zatelli, D'Ippolito, Fiore & Zini, 2007) (Figura 22).

Num estudo realizado por Zatelli *et al.* (2007) que teve por base a avaliação ecográfica do tamanho das glândulas adrenais de 24 cadáveres de gatos sem endocrinopatias, foi demonstrado que os parâmetros como o tamanho, o peso e a superfície corporal não são importantes na determinação das dimensões adrenais em gatos. Esta observação permite que, na prática, só seja necessário um intervalo de valores de referência para todos os gatos. Os resultados do mesmo estudo também demonstraram que há uma correlação positiva entre a espessura e o comprimento de ambas as glândulas adrenais, o que indica que qualquer aumento de comprimento é acompanhado por aumento da espessura.

A ecografia das glândulas adrenais pode revelar a presença de massas ou de hiperplasia. Se existir uma neoplasia numa das glândulas adrenais, a glândula contra-lateral estará provavelmente suprimida e atrofiada, podendo mesmo não ser detectável. Os tumores adrenais apresentam uma aparência ecográfica típica, com ecogenecidade mista e interrupção da arquitectura normal da glândula. Este aspecto ecográfico misto relaciona-se com a aparência histológica dos tumores que, caracteristicamente, apresentam áreas de hemorragia, de necrose, de degeneração quística e de proliferação vascular. Quando há

mineralização adrenal, esta provoca sombra acústica que é facilmente detectável (Figura 23). Os tumores adrenocorticais podem também invadir estruturas circundantes, incluindo o rim, o fígado e os grandes vasos. Embora a classificação dos tumores adrenocorticais não possa ser feita ecograficamente, a invasão das estruturas vasculares adjacentes tem sido associada a neoplasias malignas (Kealy & McAllister, 2005; Widmer & Guptill, 1995; Watson & Herrtage, 1998; Gunn-Moore, 2005).

No hiperadrenocorticismo dependente da hipófise, ambas as glândulas adrenais podem estar hiperplásicas e mais hiperecogénicas. Embora as glândulas hiperplásicas tenham geralmente contornos arredondados, pode também desenvolver-se hiperplasia nodular. Neste caso, a glândula apresentará um contorno irregular e a glândula contra-lateral pode ou não estar também nodulosa, mas não estará atrofica, ao contrário daquilo que acontece nos tumores adrenocorticais unilaterais.

Para além de permitir a avaliação do tamanho e da simetria das glândulas adrenais, a ecografia abdominal também permite observar outras estruturas abdominais para pesquisa de metástases ou de outras alterações como, por exemplo, relativamente à ecogenecidade do parênquima hepático. De facto, tanto no hiperadrenocorticismo dependente da hipófise como nos tumores adrenocorticais, pode haver hiperecogenecidade do fígado associada à já referida hepatopatia (Kealy & McAllister, 2005; Widmer & Guptill, 1995; Chiaramonte & Greco, 2007).

Figura 22 – Imagem ecográfica da glândula adrenal direita de um gato. A distância 1 e 2 indicam o comprimento e a largura respectivamente. São visíveis duas zonas, uma zona central hiperecogénica que é rodeada por uma zona periférica hipoeecogénica (adaptado de Zimmer *et al.*, 2000)

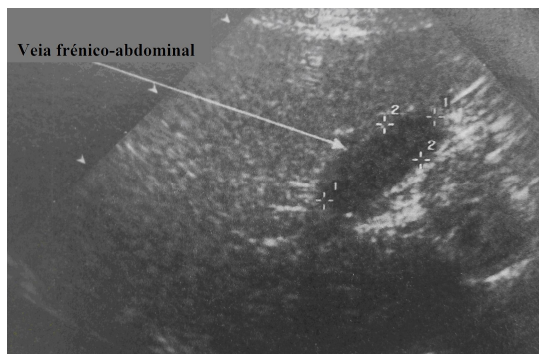
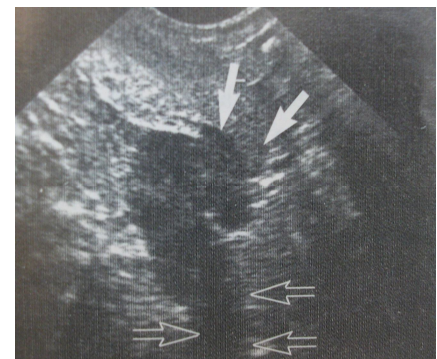


Figura 23 – Imagem ecográfica da glândula adrenal direita de um gato com hiperadrenocorticismo; esta glândula encontra-se aumentada e hipoeecogénica. As setas preenchidas assinalam a veia cava caudal e as setas não preenchidas assinalam a sombra acústica (adaptado de Schwedes, 1997)



5.2.3 Tomografia axial computadorizada (TAC) e Ressonância magnética (RM)

A TAC e a RM são técnicas não-invasivas que permitem a visualização não só de alterações das glândulas adrenais, como também de tumores hipofisários (Figura 24). No entanto, para serem visíveis, estes tumores têm que ter um diâmetro superior a 3 mm, pelo que só em 50% dos casos as massas hipofisárias têm dimensões suficientemente grandes para serem visualizadas através destas técnicas (Feldman & Nelson, 2004; Gunn-Moore, 2005; Chiaramonte & Greco, 2007).

Figura 24 – Tomografia computadorizada com contraste de um gato de 13 anos com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise. O corte transversal permite observar um aumento das dimensões da hipófise (6.2 mm de altura e 6.8 mm de largura) assinalado pela seta (adaptado de Meij *et al.*, 2005)



Por vezes, é necessário recorrer à administração de contraste intravenoso, tanto na TAC como na RM, de forma a facilitar a observação das glândulas adrenais (Widmer & Guptill, 1995) e da hipófise. Efectivamente, num estudo realizado em 16 gatos com tumores hipofisários e com resistência à insulina, só foi possível identificar massas hipofisárias em 4 desses gatos, após administração de contraste (Elliot *et al.*, 2000).

Em medicina humana, a RM é a técnica de escolha para obtenção de imagens da zona hipofisária, bem como para identificar massas adrenais. Isto deve-se ao facto da RM ter uma resolução anatómica superior, permitindo obter um melhor contraste de tecidos moles do que com a TAC. Adicionalmente, a RM cria menos artefactos que podem eventualmente escurecer a fossa hipofisária.

De um modo geral, tanto a RM como a TAC permitem confirmar o diagnóstico de hiperadrenocorticismismo e determinar a sua etiologia, facilitando deste modo a escolha do tratamento mais apropriado e ajudando a estabelecer um prognóstico. Contudo, estas técnicas não estão amplamente disponíveis na prática de medicina veterinária uma vez que são dispendiosas e requerem que os animais sejam anestesiados (Widmer & Guptill, 1995; Elliot *et al.*, 2000; Feldman & Nelson, 2004). Por outro lado, o diagnóstico de 50% dos gatos com hiperadrenocorticismismo dependente da hipófise é inconclusivo, em virtude das dimensões reduzidas dos seus tumores hipofisários. Assim, a recomendação para a realização de RM ou TAC fica reservada essencialmente para duas situações: pré-cirurgicamente em gatos que irão ser submetidos a hipofisectomia e em gatos cujo

tratamento consista em radioterapia da hipófise. Também se justifica o emprego destas técnicas em pacientes com hiperadrenocorticismo que manifestem sinais neurológicos (Feldman & Nelson, 2004). No entanto, estes sintomas provocados pelo crescimento de tumor hipofisário, embora descritos no Homem e no cão, só muito raramente foram observados no gato (Feldman & Nelson, 2004; Fracassi *et al.*, 2007).

5.2.4 Cintigrafia

No âmbito do hiperadrenocorticismo, a cintigrafia do córtex adrenal permite obter informações associadas à funcionalidade de tumores adrenocorticais. Contudo, tal como na RM e na TAC, esta técnica é dispendiosa, consome muito tempo, não se encontra amplamente disponível e requer precauções especiais para a sua execução, pelo que não tem grande relevância no diagnóstico de hiperadrenocorticismo felino (Widmer & Guptill, 1995; Barthez *et al.*, 1998).

5.3 Avaliação do eixo hipofisário-adrenocortical

Estabelecer um diagnóstico de hiperadrenocorticismo em gatos pode ser difícil. De facto, os sinais clínicos apresentados são geralmente menos graves que os do cão e as alterações laboratoriais e imagiológicas nem sempre são consistentes (Gunn-Moore, 2005). Contudo, a conjugação da história pregressa, sinais clínicos, parâmetros hematológicos, urianálise, perfil bioquímico e avaliação imagiológica podem conduzir à suspeita de hipercortisolismo que deve então ser confirmado através da realização de testes endócrinos de triagem. Uma vez estabelecido o diagnóstico de hiperadrenocorticismo felino, torna-se necessário determinar a sua etiologia, recorrendo-se para esta fim aos testes endócrinos discriminatórios.

Cada um dos testes endócrinos avalia o eixo HHA de uma perspectiva diferente e, como tal, estes testes devem ser interpretados com base na sua sensibilidade e especificidade, para além de outros factores.

A realização de mais de um teste endócrino de função adrenal é por vezes necessária. Efectivamente, uma vez que a experiência clínica na área do hiperadrenocorticismo felino é ainda algo limitada, é importante a realização de vários testes e de uma interpretação cuidadosa dos mesmos (Zerbe, 2000).

5.3.1 Testes de triagem: confirmação do diagnóstico de hiperadrenocorticismo

Para confirmar a presença de hipercortisolismo, o eixo HHA pode ser avaliado através da concentração urinária de cortisol, da capacidade adrenocortical de secreção de esteróides

ou através da avaliação da integridade do mecanismo de *feedback negativo*. Nenhum dos testes de triagem disponíveis é 100% eficaz, tendo cada um deles vantagens e desvantagens (Zerbe, 2000).

5.3.1.1 Rácio cortisol/creatinina urinários (RCCU)

A quantificação da concentração plasmática de cortisol tem pouco valor enquanto teste de diagnóstico de hiperadrenocorticismo devido à natureza pulsátil da libertação do cortisol (Lange *et al.*, 2004). Assim, há uma elevada percentagem de falsos-negativos (40%) e há uma elevada probabilidade de resultados falsos-positivos em gatos *stressados* ou com outras doenças não adrenais (Zerbe *et al.*, 1987a).

A medição do rácio cortisol/ creatinina urinários (RCCU) fornece informação acerca da quantidade de cortisol excretado na urina, o que por sua vez reflecte a quantidade de cortisol secretado pelas glândulas adrenais durante um período de tempo; deste modo, há um ajuste às flutuações das concentrações de cortisol (Feldman & Nelson, 2004; Lange *et al.*, 2004).

i) Protocolo

O protocolo deste teste é simples e consiste na recolha de duas amostras de urina em duas manhãs consecutivas. Quantidades idênticas das duas amostras são depois combinadas e submetidas ao teste como uma única amostra. Em alternativa, é também possível medir o RCCU apenas numa amostra de urina, mas a recolha de mais amostras permite melhorar a validade do teste. O cortisol é sensível à temperatura e como tal, as amostras devem ser congeladas até que o teste seja executado (Zerbe, 2000; Feldman & Nelson, 2004; Guun-Moore, 2005). Uma vez que o eixo HHA felino responde exuberantemente a factores de *stress* como, por exemplo, a manipulação, as amostras de urina são preferencialmente recolhidas no ambiente de casa (Daley, Zerbe, Schick & Powers, 1993; Feldman & Nelson, 2004; Lange *et al.*, 2004).

ii) Interpretação dos resultados

O aumento das concentrações plasmáticas de cortisol associado ao hiperadrenocorticismo, leva ao aumento das concentrações urinárias desta hormona esteróide; a medição da creatinina é usada para ajustar a diluição da urina (Zerbe, 2000). Assim, um valor normal de RCCU permite, de um modo geral, excluir o diagnóstico de hiperadrenocorticismo felino, o que torna este teste muito sensível. No entanto, o teste é pouco específico uma vez que muitos gatos com doenças não adrenais podem apresentar valores elevados (Henry *et al.*, 1996; Lange *et al.*, 2004). De facto, Henry *et al.* (1996) demonstraram que gatos com vários tipos de doenças apresentavam níveis de RCCU significativamente mais elevados que os gatos clinicamente normais.

Uma das alterações clínicas que conduz a valores elevados de RCCU é o hipertiróidismo, provavelmente devido ao aumento da *clearance* metabólica do cortisol e à subsequente activação do eixo HHA. O tratamento do hipertiróidismo leva a uma diminuição marcada dos valores do RCCU (Lange *et al.*, 2004). Outras alterações não adrenais que também podem levar a aumentos do RCCU incluem insuficiência renal e alterações do trato urinário inferior (Zerbe *et al.*, 1987b).

Henry *et al.* (1996) demonstraram que também a hospitalização conduz a valores de RCCU acima dos níveis normais em gatos. Neste caso, o *stress* crónico provocado pela hospitalização activa a hipófise e diminui a sua sensibilidade relativamente ao mecanismo de *feedback negativo* dos glucocorticóides, mantendo-se as concentrações elevadas de ACTH e de glucocorticóides durante todo o período em que o factor de *stress* (neste caso hospitalização) estiver presente. Embora este estudo refira ainda que a idade do paciente não afecta o resultado deste teste, outros autores sugeriram que existe um aumento da excreção urinária de glucocorticóides em gatos idosos, o que poderá alterar os resultados nestes pacientes (Schoeman *et al.*, 2000).

As principais vantagens e desvantagens deste teste endócrino são apresentadas na tabela 2.

Tabela 2 – Resumo das principais vantagens e desvantagens do rácio cortisol/creatinina urinários

Vantagens	Desvantagens
É um teste económico, fácil de realizar e de interpretar e tem elevada sensibilidade.	O teste tem baixa especificidade, pelo que um valor aumentado de RCCU requer a realização de outros testes endócrinos para confirmação do diagnóstico (Henry <i>et al.</i> , 1996; Feldman & Nelson, 2004; Lange <i>et al.</i> , 2004).

5.3.1.2 Teste de estimulação pela ACTH

O teste de estimulação pela ACTH é aplicado no diagnóstico de hiperadrenocorticismo e também na distinção entre a forma espontânea e a forma iatrogénica da doença. O teste permite ainda a monitorização da eficácia dos tratamentos clínicos indicados para o hiperadrenocorticismo.

A administração de ACTH exógena permite estimular ao máximo a secreção adrenocortical de cortisol. Assim, assumindo que o tecido adrenal alterado se mantém responsivo à ACTH, tanto no hiperadrenocorticismo dependente da hipófise como no dependente de um tumor adrenocortical funcional, a administração de ACTH exógena resulta na secreção exagerada

de cortisol nos pacientes com síndrome de Cushing, permitindo diferenciá-los dos gatos sem alterações hipofisário-adrenais (Zerbe, 2000).

As formas de ACTH disponíveis para este teste são os extractos naturais hipofisários (ACTH gel) e as preparações sintéticas de ACTH (cosyntropin utilizada nos EUA e tetracosactido utilizada na Europa) (Peterson & Kemppainen, 1992a; Peterson & Kemppainen, 1992b). No gato, está recomendada a utilização das formas sintéticas devido à sua pureza e ao menor potencial em originar reacções imunológicas. Outras vantagens das formas sintéticas é que consomem menos tempo na realização do teste e podem ser administradas tanto via IV como IM (Peterson & Kemppainen, 1992a).

No que diz respeito às duas formas sintéticas de ACTH, cosyntropin e tetracosactido (Synacthen®), concluiu-se que as duas preparações originam repostas adrenocorticais comparáveis, senão mesmo idênticas, em gatos clinicamente normais (Peterson & Kemppainen, 1992b).

Relativamente à via de administração das formas sintéticas, de facto, tanto a via IV como a IM induzem uma resposta adrenocortical viável; contudo, a administração via IV induz uma estimulação maior e mais prolongada, mesmo usando uma dose de ACTH sintética mais baixa. Na administração via IM, a má absorção da ACTH a partir do local da injeção, o rápido metabolismo da ACTH no próprio músculo ou ambas as causas em simultâneo conduzem a uma menor concentração de ACTH em circulação (Peterson & Kemppainen, 1992a).

A dose de ACTH sintética recomendada para a realização deste teste em cães é 0.250 mg por cão, via IV (Feldman & Nelson, 2004). No gato, foi observado que esta dose produzia picos de concentração de cortisol semelhantes aos obtidos com doses mais baixas de ACTH, nomeadamente 0.00125 mg, 0.0125 mg e 0.125 mg por gato via IV, mesmo em gatos com peso superior a 5 kg. Embora doses mais baixas de ACTH sintética, como por exemplo 0.00125 mg ou 0.0125 mg, permitam estimular ao máximo o córtex adrenal, a concentração de cortisol tende a atingir o seu pico mais precocemente (em cerca de 30 minutos) e tende a regressar ao valor basal também mais rapidamente com estas doses mais reduzidas. Assim, recomenda-se a administração de 0.125 mg de ACTH sintética por gato via IV, uma vez que esta dose parece não provocar efeitos adversos e tem a vantagem de assegurar um estímulo adrenocortical adequado e mais prolongado que as doses mais baixas, garantindo a detecção da resposta adrenocortical máxima entre os 60 e os 90 minutos pós-ACTH (Smith & Feldman, 1987; Peterson & Kemppainen, 1993; Schoeman *et al.*, 2000).

Foram descritos alguns episódios de vômito após administração de ACTH sintética (Smith & Feldman, 1987; Schoeman *et al.*, 2000). No entanto, estes sinais clínicos são raros e parecem estar mais relacionados com uma sensibilidade individual de alguns pacientes ao fármaco do que com a dose administrada (Schoeman *et al.*, 2000).

i) Protocolo

Deve fazer-se uma primeira colheita de sangue antes da administração de 0.125 mg/gato via IV de ACTH sintética (Zerbe, 2000; Ettinger & Feldman, 2004; Guun-Moore, 2005; Panciera & Carr, 2006). Para as colheitas de sangue subsequentes, existem 2 protocolos possíveis: uma só colheita 60 a 90 minutos pós-ACTH (Peterson & Kemppainen, 1992b; Zerbe, 2000) ou duas colheitas, 60 e 120 minutos pós-ACTH (Guun-Moore, 2005; Panciera & Carr, 2006). Embora ambos os protocolos sejam viáveis, a obtenção de duas amostras pós-ACTH permite uma melhor avaliação da sensibilidade adrenocortical à ACTH, visto que o pico máximo da concentração de cortisol no gato é menos consistente, isto é, mais variável, que no cão (Ettinger & Feldman, 2004). O teste é depois interpretado com base no valor de cortisol pós-ACTH mais elevado (Panciera & Carr, 2006).

ii) Interpretação dos resultados

Embora os valores de referência variem consoante o laboratório, podem ser considerados normais valores de concentração de cortisol pré-ACTH entre 0.3 a 5.0 µg/dl e pós-ACTH entre 5.0 a 15 µg/dl; valores acima de 16 µg/dl são consistentes com hiperadrenocorticismo (Zerbe, 2000; Panciera & Carr, 2006). Contudo, uma resposta exagerada a este teste só ocorre em 50 a 60% dos gatos com hiperadrenocorticismo (Chiaramonte & Greco, 2007). Uma falha no aumento das concentrações de cortisol após administração de ACTH foi igualmente descrita em cães com neoplasias adrenocorticais funcionais, presumivelmente por falta de receptores para a ACTH; nestes casos, a concentração basal de cortisol estava geralmente elevada (Feldman & Nelson, 2004).

Valores acima de 16 µg/dl podem também ser observados em gatos com doenças crónicas não relacionadas com as adrenais, como DM, insuficiência renal e hipertiroidismo (Furuzawa *et al.*, 1992; Zerbe, 2000). O *stress* associado à presença destas doenças crónicas poderá resultar num certo grau de hiperplasia adrenocortical bilateral em gatos afectados, havendo deste modo uma resposta exagerada à administração de ACTH exógena (Duesberg & Peterson, 1997).

Uma resposta reduzida a este teste, ou seja, pouca ou nenhuma secreção de cortisol após administração de ACTH, é consistente com atrofia adrenocortical que pode ser observada em 3 situações: hiperadrenocorticismo iatrogénico, hipoadrenocorticismo (Síndrome de Addison) e gatos a receber tratamento clínico com, por exemplo, metirapona (Daley *et al.*, 1993; Zerbe, 2000; Ferasin, 2001).

As principais vantagens e desvantagens deste teste endócrino são apresentadas na tabela 3.

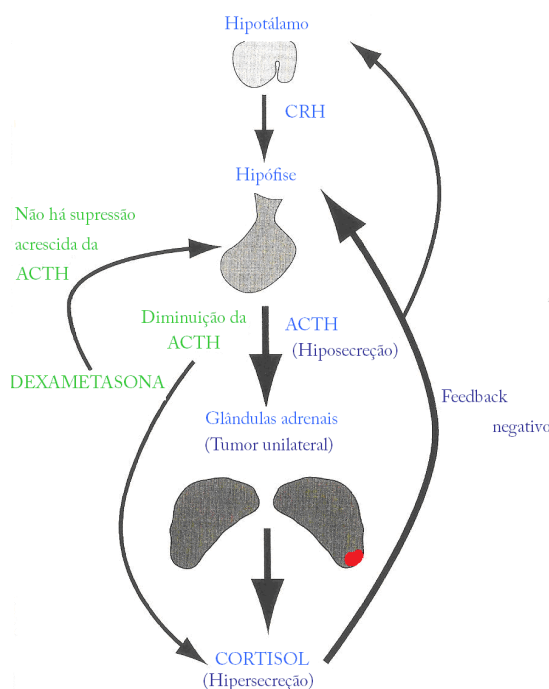
Tabela 3 – Resumo das principais vantagens e desvantagens do teste de estimulação pela ACTH

Vantagens	Desvantagens
É um teste rápido, económico e de fácil interpretação; é também o único teste que permite o diagnóstico da forma iatrogénica da doença (Zerbe, 2000; Feldman & Nelson, 2004).	O teste tem menor sensibilidade no gato do que no cão e embora permita o diagnóstico de hiperadrenocorticismo iatrogénico, esta é uma síndrome incomum nos felinos. Alguns autores indicam que é claramente inferior comparativamente a outros testes de triagem (Ettinger & Feldman, 2004; Feldman & Nelson, 2004).

5.3.1.3 Teste de supressão pela dexametasona em dose baixa

Fisiologicamente, o teste de supressão pela dexametasona avalia a capacidade de supressão do eixo HHA (Feldman & Nelson, 2004). Em gatos clinicamente normais, a administração de um glucocorticóide exógeno suprime a secreção de ACTH pela activação do mecanismo de *feedback negativo* e secundariamente, há diminuição da secreção adrenocortical de cortisol. Num gato com um tumor adrenocortical funcional, o cortisol é secretado pelo tumor, independentemente da influência da ACTH; como tal, a administração de dexametasona não influencia a secreção de cortisol (Figura 25).

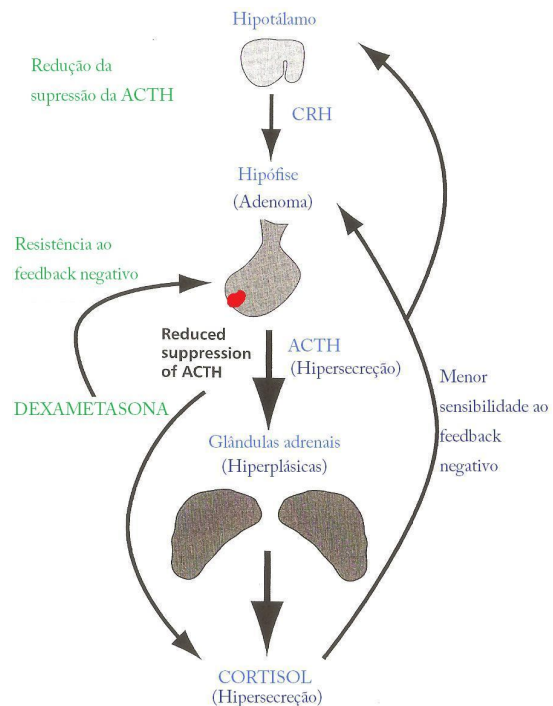
Figura 25 – A hipersecreção de cortisol, no caso de tumor adrenal funcional, conduz a uma diminuição da concentração de ACTH através do mecanismo de *feedback negativo*. Nestas circunstâncias, a administração de dexametasona não causa supressão acrescida na secreção de ACTH e também não promove a supressão dos níveis plasmáticos de cortisol (adaptado de Panciera & Carr, 2006)



Por outro lado, em gatos com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise, a secreção de ACTH pode torna-se resistente à inibição pelo *feedback negativo* dos glucocorticóides endógenos ou exógenos; assim, nestes casos, a secreção de cortisol, estimulada pela

ACTH, persiste apesar da administração da dexametasona (Duesberg & Peterson, 1997) (Figura 26).

Figura 26 – As elevadas concentrações plasmáticas de ACTH observadas no hiperadrenocorticismo dependente da hipófise conduzem a resistência da hipófise à supressão exercida por doses baixas de dexametasona (adaptado de Panciera & Carr, 2006)



A dexametasona tem sido o glucocorticóide tradicionalmente utilizado para a realização deste teste, uma vez que estudos iniciais demonstraram reacções cruzadas do cortisol com a prednisona e com a prednisolona, mas não com a dexametasona (Lange *et al.*, 2004; Feldman & Nelson, 2004).

A dose de dexametasona administrada em gatos, para a realização deste teste, é mais elevada que a dose usada para o mesmo teste em cães (0.01 mg/Kg). Este facto acontece porque verificou-se que a dose usada em cães era menos sensível em gatos. De facto, 15 a 20% dos gatos clinicamente normais ou com doenças não relacionadas com as adrenais não demonstraram supressão após administração de 0.01 mg/Kg de dexametasona (Smith & Feldman, 1987; Zerbe, 2000; Ettinger & Feldman, 2004). Esta especificidade baixa em animais com doenças não adrenais é particularmente preocupante no gato, uma vez que muitos dos gatos testados para hiperadrenocorticismo têm DM refractária ao tratamento (Duesberg & Peterson, 1997). Assim, está recomendada a utilização de 0.1 mg/Kg de dexametasona como teste diagnóstico em gatos (Smith & Feldman, 1987; Duesberg *et al.*, 1995; Zerbe, 2000; Ettinger & Feldman, 2004; Chiaramonte & Greco, 2007).

i) Protocolo

Deve fazer-se uma primeira colheita de sangue (T0) antes da administração de 0.1 mg/Kg via IV de dexametasona e mais duas colheitas, 4 (T1) e 8 (T2) horas pós-dexametasona (Feldman & Nelson, 2004; Guun-Moore, 2005; Panciera & Carr, 2006). Durante o período de

8 horas de duração do teste, o gato deve permanecer tão quieto e tranquilo quanto possível na sua jaula (Ettinger & Feldman, 2004).

ii) Interpretação dos resultados

A supressão da concentração de cortisol para valores abaixo de 1.0 µg/dl é considerada normal, enquanto que a concentração de cortisol pós-dexametasona acima de 1.5 µg/dl é consistente com hiperadrenocorticismo (Panciera & Carr, 2006). Esta ausência de supressão é verificada em 80 a 95% dos casos de hiperadrenocorticismo felino (Feldman & Nelson, 2004), podendo contudo ocorrer falsos-negativos em gatos afectados pela doença. Por este motivo, quando os sinais clínicos ou os resultados dos testes imagiológicos apontam fortemente para hiperadrenocorticismo, este diagnóstico não deve ser excluído com base num resultado negativo neste teste (Duesberg & Peterson, 1997; Chiaramonte & Greco, 2007).

A realização do teste de supressão pela dexametasona em dose baixa está recomendada para cães com suspeita de hiperadrenocorticismo e com DM concomitante, uma vez que alguns cães com DM, mas sem hiperadrenocorticismo, apresentam respostas ligeiramente exageradas ao teste de estimulação pela ACTH (Peterson, Nesbitt & Schaer, 1981). Também os gatos diabéticos parecem apresentar maiores variações nas concentrações basais de cortisol no teste de estimulação pela ACTH, comparativamente aos gatos doentes não diabéticos ou aos gatos saudáveis (Zerbe *et al.*, 1987b). Pelo contrário, o resultado do teste de supressão pela dexametasona em dose baixa (0.1 mg/kg) é normal em gatos com DM, independentemente da qualidade do controlo glicémico. Contudo, são necessários mais estudos que permitam determinar se esta dose de dexametasona é totalmente eficaz no diagnóstico de casos ligeiros de hipercortisolismo (Kley, Alt, Zimmer, Hoerauf & Reusch, 2007).

As principais vantagens e desvantagens deste teste endócrino são apresentadas na tabela 4.

Tabela 4 – Resumo das principais vantagens e desvantagens do teste de supressão pela dexametasona em dose baixa

Vantagens	Desvantagens
É um teste altamente sensível, permitindo identificar a maioria dos casos de hiperadrenocorticismo felino (Mooney, 1998). De acordo com alguns autores, é o melhor teste de diagnóstico nos gatos, superando o RCCU e o teste de estimulação pela ACTH (Feldman & Nelson, 2004).	Embora a especificidade deste teste em gatos não tenha sido ainda completamente estabelecida (Feldman & Nelson, 2004), foi referido que o teste não é específico o suficiente, ocorrendo falsos positivos em gatos cuja função adrenal é normal (Mooney, 1998; Panciera & Carr, 2006).

5.3.1.4 Cortisol fecal

Uma das vias de excreção dos metabolitos de cortisol em gatos domésticos são as fezes. Uma vez que as fezes são facilmente recolhíveis, sem necessidade de manipulação do paciente, foi investigada a viabilidade da medição do cortisol fecal como método não-invasivo de avaliação de situações de *stress*. Neste estudo, os metabolitos fecais de glucocorticóides medidos reflectiram bastante bem a actividade adrenocortical correspondente. Deste modo, os autores demonstraram a viabilidade da medição dos metabolitos fecais de cortisol como indicador não-invasivo da concentração secretada de cortisol (Schatz & Palme, 2001).

5.3.2 Testes discriminatórios: diferenciação etiológica do hiperadrenocorticismo felino

Após a confirmação do diagnóstico de hiperadrenocorticismo felino, existem vários testes endócrinos que permitem distinguir os pacientes com tumores hipofisários daqueles que apresentam tumores adrenocorticais. A razão principal para a necessidade desta distinção baseia-se na escolha das opções terapêuticas para cada uma das etiologias.

Embora no hiperadrenocorticismo canino o teste de supressão pela dexametasona em dose baixa seja eficiente como teste discriminatório, o mesmo não acontece no hiperadrenocorticismo felino. Como tal, no gato, a distinção etiológica pode ser feita através do teste de supressão pela dexametasona em dose alta, doseamento da ACTH endógena ou ainda através de métodos imagiológicos, com destaque para a ecografia abdominal já descrita (Feldman & Nelson, 2004).

5.3.2.1 Teste de supressão pela dexametasona em dose alta

O teste de supressão pela dexametasona em dose alta baseia-se, fisiologicamente, no facto de doses elevadas deste glucocorticóide exógeno suprimirem a secreção hipotalâmica de CRH e a secreção hipofisária de ACTH, diminuindo a síntese e a secreção adrenocortical de glucocorticóides endógenos. Deste modo, as concentrações plasmáticas e urinárias de cortisol diminuem durante o período de actividade da dexametasona.

Como já referido, os tumores adrenocorticais funcionais são autónomos, não sendo dependentes do controlo da hipófise. A prova disto mesmo é o facto de as células hipofisárias secretoras de ACTH atrofiarem em pacientes com tumores adrenocorticais funcionais, havendo consequentemente uma supressão da secreção de ACTH. Assim, nos pacientes com tumores adrenocorticais funcionais, independentemente da dose de dexametasona administrada, não ocorre supressão da concentração de cortisol. Pelo contrário, a administração de uma dose alta de dexametasona irá promover a supressão da secreção da ACTH na maioria dos pacientes com hiperadrenocorticismo dependente da

hipófise, conduzindo, subsequentemente à supressão da concentração de cortisol (Feldman & Nelson, 2004; Panciera & Carr, 2006).

i) Protocolo

A dose de dexametasona utilizada neste teste é 10 vezes superior à dose utilizada no teste de supressão com dose baixa, ou seja, são administrados 1.0 mg/Kg via IV. Os tempos de colheita de amostras de sangue são igualmente antes da administração da dexametasona (T0) e 4 (T1) e 8 (T2) horas depois (Feldman & Nelson, 2004; Gunn-Moore, 2005).

ii) Interpretação dos resultados

A supressão do cortisol para valores inferiores a 50% da concentração basal ou uma diminuição do cortisol para valores inferiores a 1.5 µg/dl às 4 (T1) ou 8 (T2) horas pós-dexametasona é consistente com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise. A não ocorrência de supressão ocorre tanto nos pacientes com tumores adrenocorticais funcionais como em alguns pacientes com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise (aproximadamente 20 a 25% dos pacientes humanos e caninos com esta forma da doença não apresentam supressão da concentração de cortisol) (Ettinger & Feldman, 2004; Feldman & Nelson, 2004; Panciera & Carr, 2006). Como tal, é importante estabelecer o diagnóstico de hiperadrenocorticismo felino, antes da realização deste teste discriminatório (Nelson & Feldman, 2004).

As principais vantagens e desvantagens deste teste endócrino são apresentadas na tabela 5.

Tabela 5 – Resumo das principais vantagens e desvantagens do teste de supressão pela dexametasona em dose alta

Vantagens	Desvantagens
É um teste relativamente fácil de realizar, é de fácil interpretação e é económico (Feldman & Nelson, 2004). O resultado não é influenciável por doenças não relacionadas com as glândulas adrenais (Mooney, 1998).	Alguns gatos com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise não apresentam supressão. Assim, a não ocorrência de supressão do cortisol deve ser considerado um resultado pouco conclusivo (Feldman & Nelson, 2004).

5.3.2.2 Teste combinado (RCCU e teste de supressão pela dexametasona)

Em alternativa ao protocolo descrito anteriormente, pode recorrer-se a uma combinação entre o RCCU e o teste de supressão pela dexametasona. Este protocolo é inteiramente realizado em casa, pelo proprietário (Meij *et al.*, 2001).

i) Protocolo

O proprietário deve colher amostras de urina em duas manhãs consecutivas. Após a recolha da segunda amostra, são administradas, pelo proprietário, 3 doses de dexametasona (0.1 mg/Kg por dose) PO com intervalos de 8 horas (Goossens *et al.* 1995, citado por Gunn-Moore, 2005) ou duas doses de dexametasona, também com um intervalo de 8 horas (Meij *et al.*, 2001). Na terceira manhã, o proprietário deve recolher uma última amostra de urina e em seguida entregar ao veterinário as 3 amostras colhidas congeladas.

ii) Interpretação dos resultados

Com as duas primeiras amostras de urina é determinado o RCCU que permite confirmar o diagnóstico de hiperadrenocorticismo. O valor médio destas duas amostras corresponderá ainda ao valor da concentração basal de referência para o teste de supressão pela dexametasona.

Considera-se que há supressão da concentração de cortisol se o valor de RCCU da terceira manhã for menor que 50% do valor basal. O diagnóstico dos gatos nos quais se verifique esta condição é consistente com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise, enquanto que os casos em que não se verifica supressão tanto são consistentes com um tumor adrenocortical como com alguns casos de hiperadrenocorticismo dependente da hipófise.

As principais vantagens e desvantagens deste teste endócrino são apresentadas na tabela 6.

Tabela 6 – Resumo das principais vantagens e desvantagens do teste combinado

Vantagens	Desvantagens
Comparativamente com o protocolo realizado no hospital, este teste combinado é mais fácil de executar e de interpretar, mais económico, reduz o nível de <i>stress</i> para o paciente e reduz o risco de lesões cutâneas em gatos com síndrome de pele frágil (Feldman & Nelson, 2004; Chiaramonte & Greco, 2007).	Este teste apresenta as mesmas desvantagens que o teste de supressão pela dexametasona em dose alta. Embora os resultados do teste de supressão pela dexametasona em dose baixa sejam ligeiramente mais fiáveis como teste de triagem que os resultados do RCCU, o protocolo realizado em casa pelo proprietário tem claras vantagens em relação aos protocolos realizados no hospital (Feldman & Nelson, 2004).

5.3.2.3 Doseamento da ACTH endógena

Este teste discriminatório baseia-se fisiologicamente nos diferentes processos que ocorrem no hiperadrenocorticismo dependente da hipófise e no hiperadrenocorticismo devido a tumor

adrenocortical funcional. Os gatos com esta última forma da endocrinopatia têm neoplasias adrenais que funcionam de forma autónoma e que conduzem à supressão da secreção de ACTH pela hipófise. Pelo contrário, nos gatos com tumores hipofisários há excesso de secreção de ACTH (Feldman & Nelson, 2004). Uma vez que os gatos sem doenças adrenocorticais também podem apresentar concentrações de ACTH abaixo dos valores detectáveis, torna-se impossível fazer a distinção entre estes gatos e aqueles com tumores adrenocorticais funcionais; este teste não é deste modo válido para a triagem de hiperadrenocorticismo felino (Smith & Feldman, 1987) e a sua interpretação só é fiável se o diagnóstico desta endocrinopatia tiver sido previamente confirmado (Ettinger & Feldman, 2004).

i) Protocolo

O protocolo consiste na recolha de uma amostra de sangue. A molécula de ACTH é extremamente instável e adere ao vidro. Por este motivo e para garantir a viabilidade dos resultados obtidos, as amostras têm que ser colhidas em tubos com ácido etileno diaminotetracético (EDTA) e imediatamente centrifugadas; o plasma é depois transferido para tubos de plástico ou polipropileno e imediatamente congelado, até que seja feito o doseamento da ACTH (Chiaramonte & Greco, 2007). Caso seja necessário enviar as amostras para um laboratório, estas devem chegar congeladas, pelo que serão necessários cuidados especiais durante o transporte (Panciera & Carr, 2006).

ii) Interpretação dos resultados

O intervalo de referência para a ACTH endógena no gato é entre 10 a 60 pg/ml. Concentrações indetectáveis de ACTH (< 10 pg/ml) são consistentes com hiperadrenocorticismo devido a tumor adrenocortical funcional; concentrações de ACTH superiores a 45 pg/ml são consistentes com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise (Smith & Feldman, 1987). Resultados de ACTH endógena entre 10 a 45 pg/ml são considerados inconclusivos (Feldman & Nelson, 2004).

O doseamento da ACTH endógena em mais do que uma amostra (por exemplo, em duas amostras colhidas com 30 a 60 minutos de intervalo) pode ajudar a melhorar a precisão deste teste discriminatório (Panciera & Carr, 2006).

As principais vantagens e desvantagens deste teste endócrino são apresentadas na tabela 7.

Tabela 7 – Resumo das principais vantagens e desvantagens do doseamento da ACTH endógena

Vantagens	Desvantagens
É um teste fiável na distinção etiológica do hiperadrenocorticismo felino. É fácil de interpretar e geralmente implica apenas uma colheita de sangue.	Para que o teste seja fiável, é necessário que o manuseamento da amostra seja feito de forma apropriada; a utilização de tubos que contenham aprotinina, um inibidor de serino-proteases, reduz a degradação da ACTH, facilitando a colheita e o transporte das amostras. Os resultados obtidos nem sempre são conclusivos; por estes motivos e devido ao valor crescente da ecografia abdominal, o doseamento da ACTH endógena tem pouco peso como teste discriminatório do hiperadrenocorticismo felino (Feldman & Nelson, 2004; Panciera & Carr, 2006).

6 Tratamento

O hiperadrenocorticismo é uma síndrome mais debilitante no gato do que no cão. Efectivamente, os gatos afectados que receberam apenas tratamento de suporte morreram 1 a 2 meses após o diagnóstico (Watson & Herrtage, 1998; Neiger *et al.*, 2004).

O tratamento desta endocrinopatia no cão encontra-se bem estabelecido. Nesta espécie, a presença de hiperadrenocorticismo dependente da hipófise é geralmente tratada clinicamente com mitotano (Feldman & Nelson, 2004; Eastwood, Elwood & Hurley, 2003), trilostano (Ruckstuhl, Nett & Reusch, 2002; Eastwood *et al.*, 2003; Barker *et al.*, 2005), L-deprenyl (Reusch, Steffen & Hoerauf, 1999), entre outros. No caso da presença de tumores adrenocorticais funcionais, o tratamento de escolha é a adrenalectomia unilateral (Scavelli, Peterson & Matthiesen, 1986; Schwartz *et al.*, 2008).

No gato, pelo contrário, não foi ainda totalmente estabelecido um tratamento de escolha (Duesberg & Peterson, 1997). Existem vários tratamentos disponíveis para esta espécie, mas não existem ainda estudos em larga escala que atestem a sua eficácia (Gunn-Moore, 2005). Alguns gatos foram clinicamente tratados com metirapona (Daley *et al.*, 1993; Moore, Biller & Olsen, 2000), mitotano (Schwedes, 1997), cetaconazole e trilostano (Skelly *et al.*, 2003; Neiger *et al.*, 2004). Embora, a curto prazo, algumas destas terapêuticas tenham sido

eficazes no controlo dos sinais clínicos associados ao hipercortisolismo, a sobrevivência a longo prazo tem sido baixa e os resultados desencorajadores. O prognóstico parece ser mais favorável nos gatos com tumores hipofisários tratados através de hipofisectomia (Meij *et al.*, 2001). Contudo, a execução deste procedimento é extremamente limitada pela necessidade de técnicas cirúrgicas especializadas.

A adrenalectomia unilateral, no caso de tumores adrenocorticais funcionais, ou bilateral, no caso de tumores hipofisários, parece constituir a melhor opção de tratamento em gatos com hiperadrenocorticismo, muito embora o prognóstico se mantenha reservado com este procedimento, devido à elevada taxa de ocorrência de complicações pós-operatórias (Duesberg *et al.*, 1995; Watson & Herrtage, 1998).

6.1 Tratamento cirúrgico

6.1.1 Adrenalectomia bilateral

6.1.1.1 Maneio pré-cirúrgico

Os gatos com hipercortisolismo apresentam-se frequentemente muito debilitados e com sintomatologia grave. Como tal, antes da cirurgia, é essencial a estabilização do paciente (Duesberg & Peterson, 1997; Moore *et al.*, 2000). Em 1993 (Daley *et al.*), foi descrito o caso de um gato com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise que foi tratado com metirapona durante um mês antes da realização da adrenalectomia bilateral. O tratamento pré-cirúrgico com este fármaco permitiu a resolução de lesões cutâneas crónicas de difícil cicatrização. Mais recentemente, Moore *et al.* (2000) recorreram igualmente à administração pré-cirúrgica de metirapona num gato com um tumor hipofisário. Também neste paciente se observou uma melhoria dos sinais clínicos e das alterações clinicopatológicas, para além de não ocorrerem quaisquer complicações pós-operatórias (Duesberg *et al.*, 1995). A estabilização pré-cirúrgica de gatos com lesões cutâneas graves e com DM de difícil controlo pode também ser promovida através da administração de trilostano (Meij *et al.*, 2001). O maneio clínico pré-cirúrgico do hiperadrenocorticismo reduz a taxa de mortalidade e de morbilidade em pacientes humanos submetidos a adrenalectomia (Welbourn, 1984, citado por Duesberg *et al.*, 1995) e muito provavelmente tem um efeito semelhante nos gatos (Duesberg *et al.*, 1995).

Uma vez atingida a estabilização com um dos fármacos referidos, deve iniciar-se a preparação do paciente para o procedimento cirúrgico propriamente dito. Para este fim, está recomendada a administração de volumes conservadores de fluidos IV, para além de antibioterapia profiláctica de largo espectro. Em gatos diabéticos que recebam diariamente

insulina, deve administrar-se 50% da dose habitual na manhã em que a cirurgia for realizada (Duesberg *et al.*, 1995; Ettinger & Feldman, 2004; Feldman & Nelson, 2004).

Uma vez que os gatos submetidos a adrenalectomia bilateral apresentam, pós-cirurgicamente, hipofunção adrenal permanente, deve ser iniciada precocemente a suplementação com glucocorticóides e mineralocorticóides exógenos (Nelson *et al.*, 1988; Watson & Herrtage, 1998). Assim, após indução anestésica, recomenda-se a administração de dexametasona (0.2 mg/kg IV); a mesma dose deve ser repetida, via IM, uma vez concluída a cirurgia e 0.1 mg/kg devem ainda ser administrados entre as 22h e as 00h do dia da cirurgia. No dia seguinte, devem ser administradas duas doses deste mesmo glucocorticóide, via SC, igualmente na dose de 0.1 mg/kg (Feldman & Nelson, 2004). Em alternativa à dexametasona, está também recomendado que, no momento da indução anestésica, se dê início a uma infusão contínua IV de hidrocortisona (625 µg/kg/h), que se deverá manter até 24 a 48 horas após o final da cirurgia. Após a interrupção de qualquer um destes dois protocolos referidos, a suplementação glucocorticóide passa a ser feita via PO, através da administração de prednisolona (2.5 mg/gato, BID) (Duesberg *et al.*, 1995; Feldman & Nelson, 2004). É importante frisar que a medicação oral só deve ser iniciada 24 horas após o paciente ter começado a comer sem vomitar (Feldman & Nelson, 2004).

Por esta altura, deve também ser iniciada a suplementação mineralocorticóide, com 2.2 mg/kg IM de pivalato de desoxicorticosterona. Esta mesma dose deve ser repetida 21 a 25 dias depois via SC e as doses subseqüentes devem adaptar-se às necessidades individuais de cada um dos pacientes.

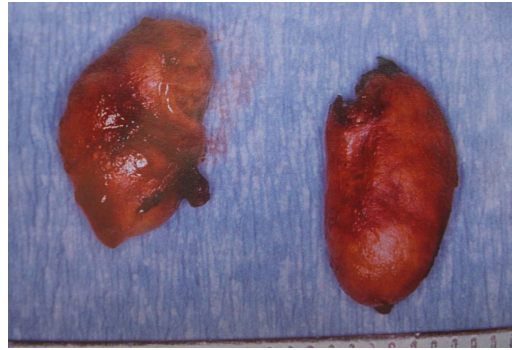
Existe ainda um terceiro protocolo possível de suplementação adrenal nestes gatos; consiste na administração de 10 a 20 mg via IM de acetato de metilprednisolona e de 12.5 mg via IM de acetato de deoxicorticosterona imediatamente antes do início da cirurgia, com repetição uma vez por mês até ao final da vida do paciente (Chiaramonte & Greco, 2007).

6.1.1.2 Procedimento cirúrgico

As glândulas adrenais podem ser removidas através de laparotomia pela linha média ventral ou, em alternativa, através de uma abordagem retroperitoneal. Embora, no cão, o acesso retroperitoneal seja por vezes mais vantajoso, sobretudo em animais de grande porte nos quais as glândulas adrenais estão mais profundas, a abordagem pela linha média ventral tem a vantagem de permitir a exposição de ambas as glândulas adrenais e de outros órgãos abdominais, como, por exemplo, o fígado, através de uma única incisão. Após localização da glândula adrenal, é feita a individualização da veia frénico-abdominal, veia esta que é depois ligada e seccionada. A glândula adrenal é de seguida cuidadosamente dissecada dos tecidos circundantes (Figura 27). Por altura da remoção da glândula, o campo cirúrgico deve ser minuciosamente examinado em busca de possíveis pontos de hemorragia.

Todos os tecidos removidos devem ser submetidos a avaliação histopatológica. Devido à dificuldade de cicatrização dos pacientes com hiperadrenocorticismo, devem ser aplicados fios de sutura não absorvíveis, de modo a minimizar a hipótese de deiscência (Slatter, 1998).

Figura 27 – Glândulas adrenais hiperplásicas, após excisão cirúrgica, de um gato com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise (adaptado de Watson & Herrtage, 1998)



6.1.1.3 Maneio pós-cirúrgico

As concentrações séricas electrolíticas devem ser avaliadas no final da cirurgia e na noite desse dia, novamente na manhã seguinte e depois diariamente uma vez por dia, até que o gato tenha alta, ou até que esteja a comer sozinho sem vomitar (Duesberg *et al.*, 1995; Ettinger & Feldman, 2004; Feldman & Nelson, 2004). Durante os 2 meses posteriores à cirurgia, deve continuar a ser feita a medição periódica dos electrólitos, de modo a que as doses de mineralocorticóides possam ser adequadamente ajustadas.

Os gatos com hiperadrenocorticismo, cujo tratamento com adrenalectomia seja bem sucedido, apresentam habitualmente resolução dos sinais clínicos (Pu/Pd, polifagia, letargia) e das alterações físicas derivadas do hipercortisolismo, como o abdómen pendular, a atrofia muscular, a alopecia, a pele fina e a hepatomegalia, ao fim de 2 a 4 meses após a cirurgia.

Para além disso, em muitos gatos diabéticos, verifica-se uma redução da dose diária de insulina exógena necessária. Num estudo realizado em 7 gatos com hiperadrenocorticismo e DM insulionodependente, tratados através de adrenalectomia, os níveis de glucose mantiveram-se dentro dos limites normais sem necessidade de insulina em 4 gatos, enquanto que nos restantes 3 gatos houve uma melhoria significativa do controlo diabético, com redução da dose diária de insulina necessária. Os 7 gatos apresentaram resolução dos sinais clínicos associados ao hipercortisolismo (Duesber *et al.*, 1995).

Noutro estudo, 2 gatos com hiperadrenocorticismo e DM refractária ao tratamento insulínico apresentaram igualmente aumento da sensibilidade à insulinoaterapia após adrenalectomia (Watson & Herrtage, 1998). Este fenómeno é típico da resistência à insulina reversível, induzida pelos glucocorticóides em excesso e sugere que estes gatos mantinham a funcionalidade das suas células pancreáticas (Nelson *et al.*, 1988). De facto, após correcção

do hipercortisolismo, há diminuição tanto da gluconeogénese como da resistência à insulina. Quando estes fenómenos contra-reguladores deixam de estar presentes, alguns gatos parecem ainda manter uma secreção insulínica suficiente para a manutenção dos níveis normais de glicemia (Meij *et al.*, 2001). Como tal e para evitar a administração de doses excessivas de insulina, a glucose sérica deve ser frequentemente medida no período pós-operatório.

É comum a ocorrência de complicações pós-adrenalectomia, sendo que a taxa de mortalidade a elas associada é de cerca de 30% (Mooney, 1998). Estas complicações podem estar relacionadas com 2 tipos de alterações: efeitos do hipercortisolismo crónico pré-cirúrgico ou alterações electrolíticas pós-cirúrgicas.

Relativamente às complicações atribuíveis ao hipercortisolismo prolongado, incluem-se a sépsis, a pancreatite, os fenómenos tromboembólicos e a deiscência da sutura (Duesberg *et al.*, 1995). Os gatos com hiperadrenocorticismo estão predispostos a desenvolver sépsis devido às consequências deletérias do hipercortisolismo crónico sobre o sistema imunitário e sobre a integridade cutânea (Duesberg *et al.*, 1995; Feldman & Nelson, 2004). Adicionalmente, Duesberg *et al.* (1995) indicaram uma possível associação entre a ocorrência de sépsis e a gravidade do catabolismo induzido pelo excesso de glucocorticóides endógenos no momento da adrenalectomia. Efectivamente, no estudo destes autores, os dois gatos que apresentavam as lesões cutâneas mais graves e que perderam mais peso antes da cirurgia, morreram ambos de sépsis 7 dias após a adrenalectomia. As medidas que podem ajudar a reduzir o risco desta complicação pós-cirúrgica incluem a já referida administração profilática de antibióticos, a assépsia máxima durante a cateterização e durante a manutenção dos cateteres IV, a minimização do período de utilização desses cateteres, o controlo insulínico da hiperglicémia, quando esta está presente e a manutenção da integridade cutânea do paciente através de um maneio cuidadoso, sobretudo durante a tricotomia (Duesberg *et al.*, 1995).

Outra complicação frequente, derivada do hipercortisolismo crónico, está relacionada com os fenómenos tromboembólicos. Tanto em pacientes humanos como caninos, o excesso de cortisol pode levar a hipercoagulabilidade devido a aumento dos factores de coagulação plasmáticos e ao aumento das concentrações de protrombina (Feldman & Nelson, 2004). Para além disso, factores predisponentes a tromboembolismo em humanos incluem sépsis, obesidade, períodos prolongados de decúbito e flebites provocadas por cateteres IV (Angermeier & Montie, 1989 citado por Duesberg *et al.*, 1995). Como tal, é prudente minimizar ou eliminar os factores que possam aumentar o risco de trombogénese (Duesberg *et al.*, 1995). Com este objectivo, pode ser benéfica a administração de anticoagulantes como, por exemplo, a heparina na dose de 60 UI/kg, via SC, TID (Moore *et al.*, 2000).

As alterações derivadas de desequilíbrios electrolíticos foram apontadas como a complicação pós-adrenalectomia bilateral mais frequente em gatos (Duesberg *et al.*, 1995).

De entre as alterações electrolíticas mais comuns, destaca-se a hipocaliémia, provocada pelo aumento da excreção urinária de potássio devido à administração de mineralocorticóides e à fluidoterapia e provocada também pela passagem de potássio do meio extracelular para o meio intracelular, passagem esta facilitada pela insulina (Duesberg *et al.*, 1995; Watson & Herrtage, 1998). Podem também ocorrer hipercaliémia e hiponatrémia, atribuíveis a suplementação mineralocorticóide inadequada. Como tal, sublinha-se mais uma vez a importância da medição das concentrações electrolíticas durante o período pós-operatório, uma vez que os desequilíbrios electrolíticos são comuns nos gatos submetidos a adrenalectomia bilateral e podem ser facilmente corrigidos através de fluidoterapia ou através de ajustes na suplementação mineralocorticóide (Duesberg *et al.*, 1995).

Uma complicação pós-operatória pouco comum, mas que pode no entanto surgir nestes pacientes com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise, é o aumento do tumor hipofisário, após adrenalectomia bilateral, que pode conduzir a perda de visão e/ou convulsões (Síndrome de Nelson) (Chiaramonte & Greco, 2007).

Pode então concluir-se que a resolução do hiperadrenocorticismo felino, através de adrenalectomia bilateral, é por vezes problemática, em parte devido ao risco associado à realização de celiotomia nestes pacientes debilitados. Este risco pode ser minimizado pela selecção ponderada dos pacientes, pela estabilização destes através de manejo clínico pré-cirúrgico, pela redução do tempo de anestesia e de cirurgia e pela providência de cuidados pós-cirúrgicos (Feldman & Nelson, 2004).

Também no cão a adrenalectomia tem sido associada a elevada taxa de mortalidade. Contudo, os cães que sobrevivem até terem alta após a cirurgia, apresentam geralmente longos períodos de sobrevivência. Um estudo retrospectivo de 41 cães submetidos a adrenalectomia concluiu que os factores pré-operatórios associados a um menor período de sobrevivência incluem fraqueza ou letargia, trombocitopénia, aumento da ureia, aumento da actividade da Aspartato-amino-transferase (AST) e hipocaliémia. As variáveis pós-operatórias associadas à diminuição do tempo de sobrevivência incluem pancreatite e falência renal. Os autores deste estudo retrospectivo concluiriam que seriam necessários mais estudos que permitissem avaliar o modo como o tratamento destes factores poderá influenciar ou modificar os resultados após a adrenalectomia (Schwartz *et al.*, 2008).

O principal determinante para o sucesso a longo-prazo da adrenalectomia bilateral no gato é a capacidade do proprietário e do médico veterinário assistente em fazerem um bom manejo da insuficiência adrenocortical iatrogénica (Duesberg *et al.* 1995; Moore *et al.*, 2000).

6.1.2 Adrenalectomia unilateral

O tratamento de escolha em gatos com tumores adrenocorticais funcionais é a adrenalectomia unilateral (Nelson *et al.*, 1988; Duesberg *et al.*, 1995; Watson & Herrtage,

1998). Todavia, este tratamento nem sempre está disponível. Por vezes, os custos da cirurgia e dos cuidados pós-operatórios aliados a um prognóstico reservado levam os proprietários a declinar esta opção de tratamento. A selecção dos pacientes candidatos a adrenalectomia também pode ser um ponto crítico, uma vez que muitos gatos com hiperadrenocorticismismo se encontram demasiado debilitados para serem submetidos a este tipo de procedimento invasivo. Por fim, a presença de doença metastásica, de outra doença concomitante ou as próprias características do tumor adrenal, como o tamanho, a localização, a invasão vascular ou a invasão de outros tecidos, podem inviabilizar a realização desta cirurgia. Nestas situações, o manejo clínico é a única opção (Feldman & Nelson, 2004).

O protocolo da adrenalectomia unilateral é semelhante ao já referido para a adrenalectomia bilateral. No caso da remoção de apenas uma glândula adrenal, pode ser mais vantajoso recorrer à abordagem retroperitoneal, sobretudo em gatos que apresentem dificuldades de cicatrização. É importante ter o cuidado de manter a cápsula adrenal intacta durante a dissecação, impedindo assim a fragmentação do tumor, de modo a evitar a contaminação da cavidade peritoneal com células neoplásicas (Slatter, 1998).

Pós-cirúrgicamente, deve igualmente ser feita suplementação com glucocorticóides, uma vez que a adrenal contra-lateral, que permanece *in situ*, estará provisoriamente atrofiada. Quando o paciente estiver a comer e a beber normalmente, inicia-se a administração de prednisona na dose de 1 a 2 mg/gato, SID. Esta dose deve ser depois gradualmente reduzida, nos 2 a 3 meses seguintes à cirurgia.

Ao contrário do que acontece na adrenalectomia bilateral, na forma unilateral da cirurgia não há normalmente necessidade de suplementação permanente com mineralocorticóides. Contudo, recomenda-se a medição das concentrações de sódio e de potássio após a cirurgia. Se ocorrer diminuição da concentração de sódio e/ou aumento da concentração de potássio, devem administrar-se 2.2 mg/kg via IM de pivalato de desoxicorticosterona; a segunda dose (21 a 25 dias depois) deve ser metade da primeira dose administrada e a terceira dose, se ainda for necessária, deverá ser metade da segunda dose.

O restante manejo pré e pós cirúrgico é semelhante ao já descrito para a adrenalectomia bilateral. Mais uma vez, devem ser antecipadas alterações nas doses de insulina necessárias diariamente, de forma a evitar potenciais crises hipoglicémicas (Nelson *et al.*, 1988; Duesberg *et al.*, 1995; Watson & Herrtage, 1998; Feldman & Nelson, 2004).

6.1.3 Hipofisectomia

O tratamento do hiperadrenocorticismismo dependente da hipófise, no gato, pode ser directamente dirigido à eliminação do estímulo de hipersecreção do cortisol, isto é, a lesão hipofisária que causa excesso de secreção de ACTH. No cão, existem evidências de que estas lesões são primariamente de origem hipofisária e não o resultado de estimulação

hipotalâmica crescente (Van Wijk *et al.*, 1992, citado por Meij *et al.*, 2001). Assim, a hipofisectomia é uma alternativa viável à adrenalectomia bilateral, no tratamento do hiperadrenocorticismo dependente da hipófise (Chiaramonte & Greco, 2007).

A hipofisectomia em gatos tem uma longa tradição em estudos fisiológicos e farmacológicos. Para além disso, a hipofisectomia transesfenoidal selectiva anterior em gatos foi detalhadamente descrita para o treino de neurocirurgiões, na área da microneurocirurgia avançada (Meij *et al.*, 2001).

Em 2001, Meij *et al.* descreveram os resultados iniciais da realização de hipofisectomia transesfenoidal em 7 gatos com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise.

Em cada paciente, foram realizados os testes endócrinos de triagem e discriminatórios necessários para confirmação do diagnóstico e sua etiologia. Pré-cirurgicamente, foi ainda realizada uma TAC em cada um dos pacientes; a visualização pré-cirúrgica da hipófise através desta técnica imagiológica permite uma localização precisa da glândula, bem como a determinação das suas dimensões. No gato, há uma menor variação do formato do crânio, comparativamente ao cão, havendo deste modo uma menor variação da localização da hipófise nesta espécie.

Para a realização da hipofisectomia transesfenoidal, os gatos foram colocados em decúbito externo. Uma vez que a boca do gato tem maior capacidade de abertura que a do cão, há uma melhor visualização do campo operatório nesta espécie (Meij *et al.*, 2001).

Para que a sela turcica seja atingida através da via transesfenoidal, o palato mole foi submetido a transecção e o mucoperiósteo, que reveste o osso esfenóide, foi rebatido; em seguida, procedeu-se à trepanação do osso esfenóide e a dura-máter foi submetida a incisão (Slatter, 1998, Meij *et al.*, 2001). Após incisão da dura mater, a hipófise foi cuidadosamente extraída.

Logo após a remoção da hipófise, foi iniciada a suplementação com hidrocortisona (1mg/kg, via IV, QID) e com desmopressina (1 gota no saco conjuntival, TID). Quando os gatos recomeçaram a comer e a beber, foi iniciada a suplementação PO com acetato de cortisona (1mg/kg, BID) e tiroxina (10 µg/kg, BID).

Alguns aspectos devem ser tidos em conta relativamente ao período pós-hipofisectomia transesfenoidal em gatos. Por um lado, há a considerar a possibilidade de ocorrência de complicações pós-cirúrgicas. Uma das complicações descritas no gato é a dificuldade de cicatrização da sutura do palato mole, que pode ser atribuída à presença da síndrome de pele frágil, resultante do hipercortisolismo (Meij *et al.*, 2001; Feldman & Nelson, 2004).

Por outro lado, a mortalidade pós-operatória associada a doenças concomitantes não relacionadas com o hiperadrenocorticismo está descrita em gatos (Duesberg *et al.*, 1995) e parece ser um fenómeno mais comum nesta espécie do que no cão. Este facto reforça a importância da pesquisa de doenças concorrentes, para além da DM, antes da cirurgia.

Por fim, é ainda importante considerar a hipótese de recorrência do hiperadrenocorticismismo após a hipofisectomia. A recorrência de adenomas após a sua remoção é geralmente atribuída ao re-crescimento de células adenomatosas deixadas *in situ* aquando do procedimento cirúrgico.

O número reduzido de gatos submetidos a hipofisectomia transesfenoidal não permite tirar conclusões definitivas relativamente à viabilidade deste procedimento no tratamento do hiperadrenocorticismismo felino dependente da hipófise. No entanto, a ausência de deficiência mineralocorticóide após a hipofisectomia, as complicações pós-operatórias menos graves, a relativa simplicidade do maneio pós-cirúrgico necessário tanto pelo proprietário como pelo médico veterinário, juntamente com o facto de ser feita uma intervenção directamente ao nível da hipófise, são argumentos fortes a favor da hipofisectomia, em relação à adrenalectomia bilateral.

Assim, conclui-se que com o aumento da experiência, a hipofisectomia transesfenoidal em gatos com hiperadrenocorticismismo dependente da hipófise poderá tornar-se num meio efectivo de tratamento que poderá promover uma melhor qualidade de vida e uma taxa de sobrevivência mais elevada que a adrenalectomia bilateral ou o maneio clínico (Meij *et al.*, 2001). À medida que a experiência vá melhorando, prevê-se que seja possível remover apenas o tumor secretor de excesso de ACTH, preservando-se a porção saudável da hipófise (Feldman & Nelson, 2004). Contudo, actualmente, este procedimento só se encontra disponível em institutos veterinários especializados, com acesso a técnicas imagiológicas avançadas (Meij *et al.*, 2001).

6.2 Maneio clínico

A implementação de um tratamento clínico para alterações do sistema endócrino tem por objectivo substituir uma deficiência hormonal ou prevenir/reduzir os efeitos de um excesso hormonal (Behrend, 2006). No caso do hiperadrenocorticismismo, o maneio clínico pode ser dirigido à hipófise, através da redução da secreção de ACTH ou à glândula adrenal, através da redução da secreção de cortisol (Daley *et al.*, 1993).

Estudos com diferentes tratamentos clínicos não permitiram obter resultados consistentes, pelo que se aconselha que estes tratamentos sejam reservados para a estabilização pré-cirúrgica de gatos com hiperadrenocorticismismo e não para o controlo a longo prazo desta endocrinopatia (Feldman & Nelson, 2004).

6.2.1 Mitotano

O mitotano é um agente adrenocorticolítico que causa necrose selectiva das zonas fasciculada e reticular, as regiões adrenocorticais responsáveis pela secreção de cortisol, entre outras hormonas (Behrend, 2006). Uma vez que a zona glomerulosa é menos sensível

aos efeitos deste fármaco, há geralmente manutenção da normal secreção de aldosterona (Duesberg & Peterson, 1997). O mitotano também interfere na biosíntese esteróide, mas o mecanismo que conduz a este efeito não é ainda conhecido (Arnold, 2001).

Este fármaco é amplamente utilizado em cães para o tratamento de hiperadrenocorticismo dependente da hipófise (Arnold, 2001; Feldman & Nelson, 2004) e, de forma mais limitada, para o tratamento de tumores adrenocorticais funcionais, quando o tratamento cirúrgico não é uma opção viável (Behrend, 2001). Um protocolo mais agressivo que conduz à supressão tanto de glucocorticóides como de mineralocorticóides é por vezes aplicado em cães com síndrome de Cushing e DM concomitante, com o objectivo de minimizar as hipóteses de recidiva do hiperadrenocorticismo e assim permitir um melhor controlo diabético (Reine, 2007).

No passado, a utilização de mitotano em gatos era desaconselhada devido à sensibilidade desta espécie aos hidrocarbonetos clorados (Moore *et al.*, 2000; Feldman & Nelson, 2004). No entanto, a administração de mitotano tem sido bem tolerada em gatos clinicamente normais (Zerbe *et al.*, 1987a), bem como em gatos com hiperadrenocorticismo (Nelson *et al.*, 1988; Duesberg *et al.*, 1995; Schwedes, 1997; Feldman & Nelson, 2004). Os sinais clínicos observados em alguns gatos tratados com este fármaco, nomeadamente vômito, diarreia, anorexia e letargia (Zerbe *et al.*, 1987a), tanto podem estar associados directamente à administração do mitotano (que pode conduzir a alterações gastrointestinais), como pode ser uma manifestação de hipoadrenocorticismo, sendo que a única forma de determinar a etiologia destes efeitos adversos seria através da realização de um teste de estimulação pela ACTH (Reine, 2007).

A generalidade dos gatos com hiperadrenocorticismo tratados com este fármaco não apresentou uma melhoria dos sinais clínicos associados à doença (Nelson *et al.*, 1988; Duesberg *et al.*, 1995; Duesberg & Peterson, 1997; Feldman & Nelson, 2004). No entanto, tratamentos mais prolongados e com doses mais elevadas de mitotano, mostraram-se mais efectivos num pequeno número de gatos (Schwedes, 1997; Myers & Bruyette, 1994 citados por Gunn-Moore, 2005).

Conclui-se então que, tal como no Homem, os felinos com hiperadrenocorticismo não são tão consistentemente sensíveis aos efeitos do mitotano como os cães (Feldman & Nelson, 2004). Este facto poderá ocorrer devido a diferenças entre espécies na reabsorção e activação do fármaco ou variações na susceptibilidade dos tecidos (Schwedes, 1997). Assim, embora o mitotano possa ser usado em gatos que não sejam candidatos desejáveis a cirurgia (Arnold, 2001), alguns autores não recomendam a utilização deste fármaco no tratamento do hiperadrenocorticismo felino (Duesberg & Peterson, 1997; Feldman & Nelson, 2004).

6.2.2 Cetoconazol

O cetoconazol é um derivado do imidazole utilizado no tratamento de infecções fúngicas, tanto em medicina humana como veterinária (Moore *et al.*, 2000; Feldman & Nelson, 2004; Behrend, 2006). Em doses elevadas, este fármaco tem também a capacidade de inibir a biosíntese de esteróides, suprimindo assim a síntese de cortisol.

No gato, o cetoconazol não parece suprimir a função adrenocortical de forma consistente (Duesberg & Peterson, 1997; Feldman & Nelson, 2004; Panciera & Carr, 2006). Com efeito, num estudo de Willard, Nachreiner, Howard & Fooshee (1986), a administração de 30 mg/kg/dia via PO de cetoconazol durante 4 semanas em gatos clinicamente normais, não conduziu a supressão adrenocortical significativa. A pouca eficácia deste fármaco foi ainda demonstrada por Feldman & Nelson (2004) em gatos com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise.

Devido à eficácia pouco consistente e aos possíveis efeitos adversos do cetoconazol no gato, nomeadamente anorexia, vômito, diarreia, letargia e elevação das enzimas hepáticas (Willard *et al.*, 1986; Behrend, 2006), não está recomendada a sua utilização no tratamento do hiperadrenocorticismo felino (Feldman & Nelson, 2004; Panciera & Carr, 2006).

6.2.3 Metirapona

A metirapona inibe a acção da 11- β -hidroxilase, a enzima responsável pela conversão do 11-desoxicortisol em cortisol (Daley *et al.*, 1993; Moore *et al.*, 2000; Feldman & Nelson, 2004). Uma vez que os precursores do cortisol têm pouca ou nenhuma actividade biológica, a inibição da síntese desta hormona esteróide vai potencialmente resolver o hiperadrenocorticismismo associado à síndrome de Cushing (Feldman & Nelson, 2004).

Assim, em medicina humana, a metirapona é recomendada em pacientes com hiperadrenocorticismismo que serão submetidos a cirurgia, em pacientes nos quais se aguardam os efeitos da radioterapia ou paliativamente, em caso de doença metastásica (Feldman & Nelson, 2004).

A metirapona parece permitir a estabilização pré-adrenalectomia de gatos com hiperadrenocorticismismo (Daley *et al.*, 1993; Moore *et al.*, 2000). Em dois estudos (Daley *et al.*, 1993; Moore *et al.*, 2000), foi obtida uma resposta clínica positiva, sem manifestação de efeitos secundários, com doses entre 30 a 70 mg/kg via PO, BID. As doses superiores a estas foram associadas a vômito e a inapetência e, consequentemente, levaram a descontinuação da terapêutica (Duesberg & Peterson, 1997). Num dos gatos, houve ainda resolução da DM (Daley *et al.*, 1993).

O teste de estimulação pela ACTH pode ser aplicado para monitorizar a eficácia do tratamento (Panciera & Carr, 2006). Foi no entanto reportada a ocorrência de melhoria dos sinais clínicos, sem que no entanto fosse observado controlo dos níveis de cortisol. Uma

possível explicação para este fenómeno poderia ser a curta duração do tratamento com a metirapona, neste paciente (21 dias) (Moore *et al.*, 2000).

6.2.4 Aminoglutetimida

Tal como a metirapona, a aminoglutetimida é um agente bloqueador enzimático que inibe a enzima desmolase; esta enzima é responsável pela conversão do colesterol em pregnenolona (White & Baxter, 1994). Uma vez que este composto inibe a biosíntese esteróide numa fase muito precoce, vai haver diminuição da secreção de estrogénios, androgénios, glucocorticóides e mineralocorticóides. A aminoglutetimida é utilizada em medicina humana, em pacientes com hiperadrenocorticismo.

Este fármaco foi administrado num gato com um adenocarcinoma adrenocortical, com o objectivo de controlar os sinais clínicos de hipercortisolismo antes da adrenalectomia. Houve uma melhoria subjectiva mas temporária dos sinais clínicos, após o tratamento com a aminoglutetimida (Rossmeisl *et al.*, 2000).

A dose recomendada deste composto em gatos é 6 mg/kg, BID. Embora a experiência com este fármaco seja ainda limitada em felinos, não foram descritos efeitos adversos associados à sua administração (Rossmeisl *et al.*, 2000; Panciera & Carr, 2006). Contudo, os possíveis efeitos adversos no Homem, embora moderados, podem incluir anorexia, náusea e erupções cutâneas.

A eficácia da aminoglutetimida no controlo do hiperadrenocorticismo felino necessita ainda de mais investigação (Rossmeisl *et al.*, 2000).

6.2.5 Selegilina (L-Deprenyl)

A selegilina é um inibidor selectivo e irreversível das monoamino oxidases do tipo B (MAO-B), utilizado em medicina humana no tratamento da doença de Parkinson. A inibição das MAO-B aumenta as concentrações de dopamina no cérebro. Uma vez que a dopamina inibe a secreção da ACTH a partir da *pars intermédia* hipofisária e influencia a estimulação pela CRH na *pars distalis*, foi sugerido que este fármaco poderia ser útil no tratamento do hiperadrenocorticismo dependente da hipófise (Reusch *et al.*, 1999; Behrend, 2006).

Reusch *et al.* (1999) concluíram que este composto não é indicado como único tratamento para o hiperadrenocorticismo canino, sendo necessária mais investigação para avaliar a eficácia da selegilina como tratamento auxiliar do mitotano.

Existem poucas informações disponíveis sobre o uso deste fármaco em gatos e não foi ainda comprovada a sua eficácia no tratamento do hiperadrenocorticismo felino (Gunn-Moore, 2005).

6.2.6 Etomidato

O etomidato é um agente anestésico de ação curta, administrado via IV, que é utilizado como indutor anestésico em várias espécies. Devido aos efeitos mínimos que tem sobre o sistema cardiovascular, é frequentemente administrado em pacientes de alto risco que se encontrem em estado crítico, em hipovolémia, choque ou que têm uma alteração cardiovascular pré-existente (Moon, 1997; Feldman & Nelson, 2004).

Foi contudo demonstrado em pacientes humanos que uma única administração de etomidato conduzia a supressão da função adrenocortical (Fragen *et al.*, 1984 citado por Moon, 1997) e que esta supressão está relacionada com aumentos das taxas de mortalidade e morbidade em pacientes em estado crítico (Ledingham & Watt, 1983 citado por Moon, 1997).

De modo semelhante, foi demonstrada supressão das concentrações de cortisol durante 3.5 a 5.5 horas, em gatos saudáveis aos quais foram administrados 2.0 mg/kg de etomidato (Moon, 1997). Os procedimentos anestésicos e cirúrgicos são factores de *stress* que induzem um aumento significativo da concentração de cortisol no gato, sendo necessárias cerca de 48 horas para que as concentrações desta hormona regressem aos valores basais (Neto, Barbosa, Lunardi, Silva & Genaro, 2004). Este aumento das concentrações de cortisol parece desempenhar um papel benéfico, ao permitir a formação de uma resposta adaptativa ao estímulo de *stress*. Assim, seria interessante determinar se a administração de etomidato em gatos em estado crítico, sem administração concomitante de glucocorticóides exógenos de substituição, afectará as taxas de mortalidade e de morbidade nestes pacientes (Moon, 1997).

A utilização de uma forma *sustained-release* do etomidato poderá ser um método de tratamento eficaz para o hiperadrenocorticismo felino (Feldman & Nelson, 2004).

6.2.7 Trilostano

O trilostano inibe a enzima 3- β -hidroxiesteroide-desidrogenase (3 β -HSD), responsável pela conversão da pregnenolona em progesterona, o que, por sua vez, inibe a conversão da progesterona em cortisol e aldosterona (Skelly *et al.*, 2003; Neiger *et al.*, 2004; Behrend, 2006; Reine, 2007). Existem isoenzimas da 3 β -HSD diferentes na zona fasciculada e na zona glomerulosa, o que pode resultar em diferentes efeitos na secreção de cortisol e de aldosterona (Reine, 2007).

O trilostano tem sido empregue com sucesso no controlo do hipercortisolismo e dos seus sinais clínicos em cães com hiperadrenocorticismo. De um modo geral, há resolução da Pu/Pd durante os primeiros 6 meses de tratamento, principalmente durante o primeiro e o segundo mês. Há também resolução da polifagia e das alterações dermatológicas na

maioria dos cães tratados com trilostano (Ruckstuhl *et al.*, 2002; Eastwood *et al.*, 2003; Barker *et al.*, 2005; Ramsey & Ristic, 2007).

Podem, contudo, ocorrer efeitos adversos associados à administração deste composto. Geralmente, estes efeitos são pouco severos e incluem letargia, vômito, diarreia e anorexia. No entanto, em qualquer fase do tratamento com trilostano, pode ocorrer excesso de supressão adrenal, sendo neste caso necessário descontinuar temporariamente o tratamento e diminuir a dose a ser administrada. Nesta situação, está ainda indicada a realização de um teste de estimulação pela ACTH, para assegurar que os sintomas clínicos não são provocados por hipoadrenocorticismo (Ruckstuhl *et al.*, 2002; Reine, 2007).

Embora teoricamente os efeitos deste composto como inibidor enzimático sejam reversíveis, foi encontrada necrose adrenal em 2 cães com hiperadrenocorticismo (Chapman, Kelly, Archer, Brockman & Neiger, 2004; Ramsey, Richardson, Lenard, Tebb & Irwin, 2008). O desenvolvimento de necrose adrenal devido a tratamento com trilostano, mesmo em fases iniciais da terapêutica, é raro, não tendo sido determinada a sua causa (Chapman *et al.*, 2004; Ramsey *et al.*, 2008).

Foi descrito um outro possível efeito adverso do trilostano em cães com hiperadrenocorticismo. Devido à supressão da secreção de cortisol, induzida pelo trilostano, há uma redução do mecanismo de *feedback negativo* que leva a hiperfunção das células corticotróficas hipofisárias e consequente aumento do tamanho da hipófise, devido a hipertrofia e a hiperplasia corticotrófica, em cães saudáveis. Estas alterações sugerem que a inibição da secreção de cortisol pelo trilostano pode aumentar o risco de crescimento de adenomas corticotróficos (síndrome de Nelson), em cães com hiperadrenocorticismo (Teshima *et al.*, 2009).

Embora apenas um pequeno número de gatos com hiperadrenocorticismo tenha sido tratado com trilostano, os resultados observados têm sido, de um modo geral, encorajadores (Skelly *et al.*, 2003; Boag, Neiger & Church, 2004; Neiger *et al.*, 2004). Verificou-se nestes pacientes uma melhoria da sintomatologia clínica, incluindo melhoria ou mesmo resolução de alterações dermatológicas (Skelly *et al.*, 2003; Neiger *et al.*, 2004). Foi igualmente observada uma melhoria dos resultados dos testes de função endócrina, com valores de concentração de cortisol, pré e pós estimulação pela ACTH, dentro dos parâmetros normais. Apesar destes resultados positivos, os gatos com hiperadrenocorticismo e DM concomitante submetidos a tratamento com trilostano continuaram a necessitar de insulinoaterapia (Neiger *et al.*, 2004). Adicionalmente, foram descritos casos de pacientes felinos a receber tratamento com este fármaco que morreram devido a insuficiência renal. Embora não tenha sido estabelecido se a morte destes gatos resultou ou não da administração do trilostano (Skelly *et al.*, 2003; Neiger *et al.*, 2004), a insuficiência renal é uma alteração comum em gatos geriátricos e foi anteriormente reportada em gatos com hiperadrenocorticismo e DM (Duesberg *et al.*, 1995; Watson & Herrtage, 1998). Por este motivo, foi recomendado que o

trilostano não seja administrado em gatos com insuficiência renal, pelo menos até que se conheça melhor a farmacocinética deste composto nos felinos (Neiger *et al.*, 2004).

O trilostano é pouco hidrossolúvel, devendo por isso ser administrado juntamente com alimento, de forma a aumentar a sua absorção. A duração da acção do trilostano é inferior a 20 horas, pelo que a administração de duas doses diárias e não de apenas uma, poderá melhorar a resposta clínica (Panciera & Carr, 2006).

A dose recomendada em gatos é de 30 a 60 mg/gato SID via PO (Skelly *et al.*, 2003; Neiger *et al.*, 2004) e a terapia deve ser cuidadosamente monitorizada através de análises bioquímicas e hematológicas e através de testes de estimulação pela ACTH semanais, até que seja obtida uma concentração de cortisol pós-ACTH inferior a 5 a 7 µg/dl (Panciera & Carr, 2006; Chiaramonte & Greco, 2007). Não foi ainda definido o tempo ideal, após administração do trilostano, para a realização do teste de estimulação pela ACTH no gato; contudo, é razoável realizar o teste 4 a 6 horas após a administração da terapêutica (Neiger *et al.*, 2004), à semelhança do que está indicado para o cão (Panciera & Carr, 2006).

Conclui-se então que o trilostano pode ser útil na estabilização pré-cirúrgica de gatos com hiperadrenocorticismo, constituindo uma alternativa viável em relação à metirapona. Este composto poderá ainda constituir também uma alternativa à cirurgia; contudo as informações disponíveis sobre a farmacocinética em gatos são ainda escassas, pelo que serão necessários mais estudos antes que o trilostano possa ser consistentemente recomendado para o tratamento do hiperadrenocorticismo felino (Skelly *et al.*, 2003; Neiger *et al.*, 2004).

6.3 Radioterapia

A radioterapia poderá também ser uma hipótese viável de tratamento em gatos com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise (Chiaramonte & Greco, 2007).

A radioterapia refere-se à utilização de radiação no tratamento local ou regional de pacientes com tumores malignos e por vezes também benignos. O objectivo da radioterapia é a erradicação do tumor, com preservação da estrutura e função do tecido normal (Feldman & Nelson, 2004). Assim, a dose de radiação administrada num tumor hipofisário é restringida pela tolerância à radiação dos tecidos normais envolventes que ficam incluídos no campo de tratamento; outros tecidos que também podem sofrer alterações devido irradiação da hipófise são a pele, orelhas e olhos (Mayer *et al.*, 2006).

O tratamento geral envolve a entrega de uma dose total de radiação pré-determinada, administrada em várias fracções durante um período de várias semanas.

Nos cães com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise, os resultados do tratamento com radiação têm sido inconsistentes. Alguns cães apresentam resolução completa mas transitória da síndrome de Cushing, podendo ocorrer recorrência 6 a 12 meses após o

tratamento; noutros cães, verificam-se melhorias clínicas, sem no entanto haver resolução completa da síndrome e por fim noutros cães, há uma diminuição drástica das dimensões do tumor hipofisário, mas não há qualquer alteração da condição clínica associada ao hipercortisolismo (Feldman & Nelson, 2004).

Num estudo retrospectivo realizado em 2006 (Mayer *et al.*), foi avaliada a resposta de gatos com tumores hipofisários ao tratamento com radiação.

Foram observados alguns efeitos adversos pouco graves, como reacções cutâneas ligeiras, alopecia transitória e despigmentação do pêlo no campo de tratamento. Outros efeitos adversos descritos incluíram: otite externa bilateral ligeira, sinais neurológicos transitórios (sonolência, ataxia, hipermetria), formação de cataratas, perda de visão sem formação de cataratas e ainda falência auditiva. A média de sobrevivência dos gatos submetidos a radioterapia foi de 13.4 meses verificando-se uma melhor resposta à insulina, após a radioterapia, nos animais que apresentavam DM (Mayer *et al.*, 2006).

Embora o número de gatos com tumores hipofisários tratados com radiação seja ainda reduzido e não permita por isso estabelecer conclusões definitivas, a radioterapia parece ser um método eficaz de tratamento, associado a baixa morbilidade. A principal vantagem da radioterapia é ser um tratamento dirigido à alteração primária, o tumor hipofisário; contudo, é um tratamento dispendioso, longo (várias semanas) e implica múltiplas induções anestésicas com intervalos curtos de tempo entre si (Feldman & Nelson, 2004; Mayer *et al.*, 2006; Chiaramonte & Greco, 2007).

7 Prognóstico

O hiperadrenocorticismo felino é uma doença grave, sendo o seu prognóstico geralmente muito reservado. Os efeitos nocivos do hipercortisolismo crónico sobre a pele, sobre a função pancreática endógena e sobre o sistema imunitário conduzem frequentemente a morbilidade e mortalidade dos gatos afectados, estejam estes ou não a receber tratamento.

O maneio médico tem tido um sucesso limitado, com resultados apenas a curto-prazo. A adrenalectomia uni ou bilateral nem sempre tem uma taxa elevada de sucesso, em grande parte devido ao estado debilitado em que a maioria dos gatos com esta alteração endócrina se encontra, aquando da cirurgia. A radioterapia e a hipofisectomia, embora pareçam apresentar elevadas taxas de sucesso, estão limitadas a apenas alguns centros de tratamento veterinário, para além de envolverem custos elevados. Mesmo os procedimentos que têm apresentado maior taxa de sucesso no tratamento do hipercortisolismo felino, como a adrenalectomia, a hipofisectomia e a radioterapia, conduzem a uma taxa de sobrevivência inferior a 50% durante o primeiro ano (Feldman & Nelson, 2004).

Parte II

Estudo de caso:

hiperadrenocorticismo devido a

adenoma adrenocortical num gato

1 Caso clínico

1.1 História pregressa

A paciente que será objecto de estudo na presente dissertação, uma gata de raça siamesa, com onze anos e 4,2 Kg de peso (Figura 28), foi observada no HVR devido a mau controlo diabético. O diagnóstico de DM tinha sido realizado pelo seu médico veterinário assistente, tendo sido prescrito o tratamento com 8 UI de Caninsulin® por via SC, BID.

Figura 28 – Gata em estudo durante os primeiros dias de hospitalização no HVR (fotografia original)



Segundo descrição da proprietária, apesar do início da insulino-terapia e da administração exclusiva de dieta para gatos diabéticos, a paciente não apresentou melhorias significativas relativamente à sintomatologia da DM. Adicionalmente, desde há cerca de 24 horas, a paciente apresentava anorexia e prostração marcada.

1.2 Avaliação da paciente

1.2.1 Exame físico

No exame físico, as principais alterações encontradas foram apatia, mucosas pálidas e hipotermia (36,5°C de temperatura rectal), para além de ventroflexão cervical. A paciente apresentava igualmente sinais de desidratação ligeira. Foi ainda observado mau estado geral do pêlo, com zonas de alopecia, sobretudo na região da cabeça e pavilhões auriculares (Figuras 29 e 30); a pele apresentava-se fina e sem elasticidade (Figura 31). Foi ainda observado um aumento da região abdominal (abdómen pendular) (Figura 32).

Figura 29 e 30 – Embora não fosse uma manifestação muito exuberante, a gata em estudo apresentava algumas zonas de alopecia, sobretudo ao nível dos pavilhões auriculares e na região entre estes (fotografias originais)



Figura 31 – Síndrome de pele frágil observada na paciente. A pele apresentava-se extremamente fina, pouco elástica e rasgava facilmente (fotografia original)



Figura 32 – Aspecto do abdómen pendular apresentado pela paciente (fotografia original)



1.2.2 Análises laboratoriais

1.2.2.1 Hematologia

O hemograma completo revelou diminuição do hematócrito (21,8%), neutrofilia e monocitose. Os restantes valores apresentavam-se dentro dos limites normais.

1.2.2.2 Perfil bioquímico

A análise bioquímica revelou hiperglicémia (622 mg/dl; valores de referência: 60-130 mg/dl), elevação do nível de ureia (89 mg/dl; valores de referência: 15-34 mg/dl) e aumento de actividade da ALT (307 UI/L; valores de referência: <120UI/L).

1.2.2.3 Ionograma

O ionograma indicou como principais alterações a presença de hipocaliémia (2.6 mmol/L; valores de referência: 2.9-4.2 mmol/L), hiponatrémia (142 mmol/L; valores de referência 147-162 mmol/L) e hipoclorémia (106 mmol/L; valores de referência: 112-129 mmol/L).

1.2.2.4 Urianálise

A densidade urinária medida foi de 1.030, tendo sido também detectada glicosúria.

1.3 Controlo glicémico

Com base no quadro clínico e laboratorial apresentado e com o intuito de promover a estabilização da paciente, para além da necessidade de realização de testes de diagnóstico adicionais, a gata em estudo foi hospitalizada.

Durante o período de internamento da paciente foram efectuadas medições regulares dos níveis de glucose sanguínea, medições estas feitas através de glucómetro. Foi assim possível observar que os níveis de glicémia da paciente eram persistentemente elevados, com o nadir igual a 308 mg/dl e o valor mais alto da concentração de glicémia igual a 560 mg/dl durante as primeiras horas de internamento. Estes valores foram observados apesar da administração de uma dose elevada de insulina (8 UI/dose, BID). Consequentemente, nos dias subsequentes ao início da hospitalização, a dose de insulina foi aumentada para 10 UI/dose,BID.

Entre os vários factores que podem interferir com a sensibilidade da insulina, incluem-se processos inflamatórios e/ou infecciosos, tais como doenças do tracto urinário. Procedeu-se deste modo à recolha de urina para realização do teste de urina tipo II. Este teste revelou, para além da já anteriormente detectada glicosúria, a presença de hematúria e de leucocitúria, alterações sugestivas da presença de infecção do trato urinário. Foi então iniciado o tratamento com amoxicilina e ácido clavulânico (Synulox®), na dose de 8.75

mg/kg SC, SID e continuada a já anteriormente iniciada fluidoterapia com Lactato de Ringer (LR) na taxa de infusão de 16ml/h.

1.4 Diagnóstico

1.4.1 Estudo ecográfico

Com o objectivo de descartar outros possíveis factores contribuintes para o mau controlo diabético, foi realizada uma ecografia abdominal. Esta permitiu identificar: hepatomegália e hiperecogenicidade difusa do fígado, rins com formato globoso, com córtex espessado e hiperecogénicos (Figuras 33 e 34) e foram ainda observadas alterações morfológicas na glândula adrenal esquerda, com ligeira heterogenicidade e claro aumento das suas dimensões (1.11 cm de largura e 2.07 cm de comprimento; o intervalo de referência para as dimensões da glândula adrenal esquerda são de 0.3-0.53 cm de largura e 0.45-1.33 de comprimento) (Figura 35); a glândula adrenal direita apresentava-se normodimensionada e sem quaisquer alterações (Figura 36). As restantes estruturas abdominais não apresentavam igualmente alterações significativas.

Figura 33 e 34 – Imagens ecográficas do rim direito (33) e esquerdo (34) da paciente, que se encontravam, de um modo geral, globosos, com o córtex espessado e hiperecogénicos (imagens originais)

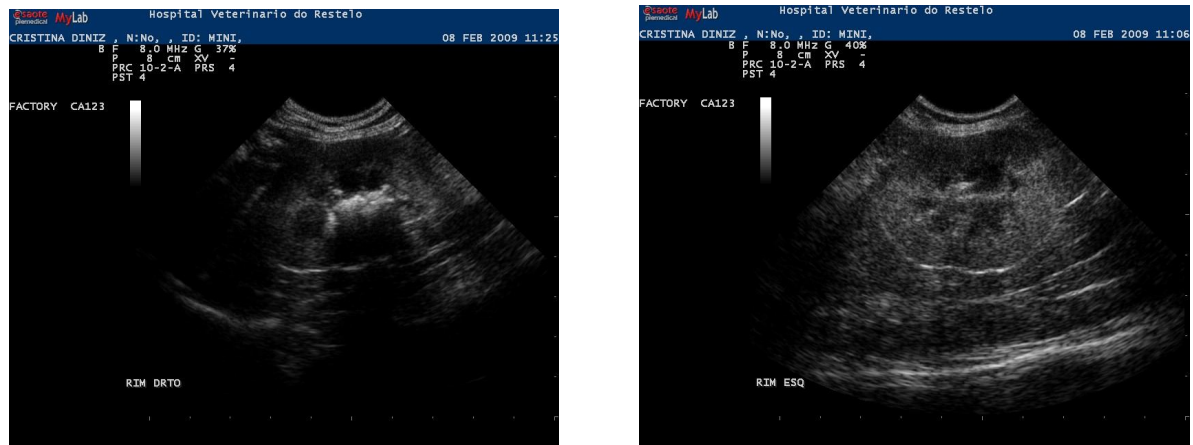


Figura 35 – Imagem ecográfica da glândula adrenal esquerda da paciente. A largura da glândula foi igual a 1.11 cm e o comprimento igual a 2.07 cm, havendo deste modo um claro aumento das suas dimensões (imagem original)

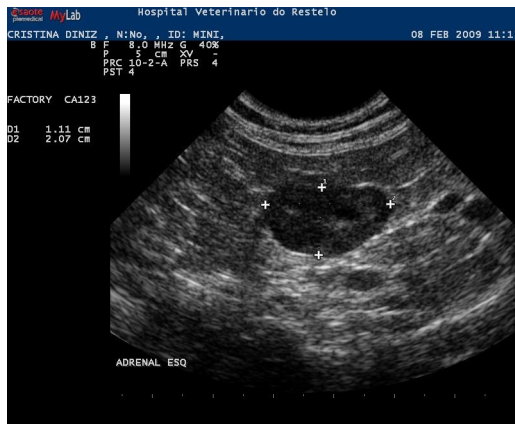
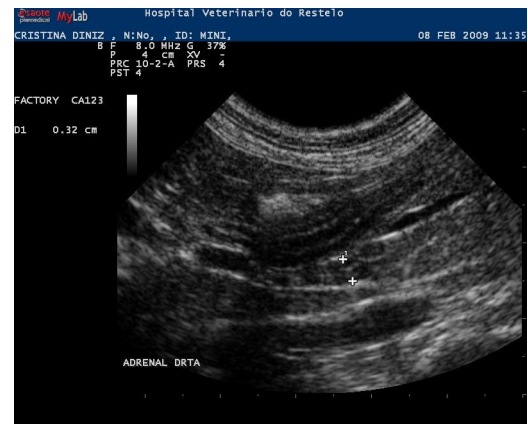


Figura 36 – Imagem ecográfica da glândula adrenal direita da paciente. A largura da glândula foi igual a 0.32 cm, medida que está dentro dos parâmetros normais (imagem original)



1.4.2 Estudo radiográfico

Radiograficamente, foi possível observar acumulação abundante de gordura intra-abdominal, para além de abdómen pendular característico do hiperadrenocorticismo (Figuras 37 e 38). No plano ventro-dorsal, não foram observáveis quaisquer alterações de densidade na região craniomedial que fossem sugestivas da presença de alteração ao nível adrenocortical (Figura 47).

Não foram igualmente encontradas alterações significativas ao nível da cavidade torácica (Figuras 37 e 38).

Figuras 37 e 38 – Projecção ventro-dorsal (37) e lateral (38) da região torácica e abdominal da gata em estudo. Notar o bom contraste radiográfico, a presença de excesso de gordura intra-abdominal e de abdómen pendular (imagens originais)



1.4.3 Testes endócrinos com vista a avaliação do eixo HHA

1.4.3.1 Teste de estimulação pela ACTH

Na sequência dos achados ecográficos, para além da história pregressa e dos sinais clínicos apresentados, procedeu-se à realização do teste de estimulação pela ACTH. Para o efeito, foi colhida uma primeira amostra de sangue e de seguida foram administrados 0.125 mg de ACTH sintética, nomeadamente tetracosactido (Synacthen®), via IM. Foram posteriormente colhidas mais duas amostras de sangue, 60 e 120 minutos após a administração da ACTH. A concentração basal de cortisol foi de 5.0 µg/dl; a concentração de cortisol aos 60 minutos foi de 21.1 µg/dl e aos 120 minutos de 19.1 µg/dl.

1.4.3.2. Teste de supressão pela dexametasona em dose alta

Para averiguação da origem etiológica da doença, foi igualmente realizado um teste de supressão pela dexametasona em dose alta. Foram então administrados 4.0 mg de dexametasona via IV, com colheitas de amostras de sangue imediatamente antes (T0) e 4 (T1) e 8 (T2) horas após a administração da dexametasona. Neste teste, a concentração basal de cortisol (T0) foi de 15.2 µg/dl; a concentração de cortisol às 4 horas (T1) foi de 2.60 µg/dl e às 8 horas (T2) foi de 9.20 µg/dl.

Com base na história pregressa, nos achados do exame físico, nos estudos imagiológicos e nos resultados dos testes endócrinos, foi estabelecido o diagnóstico de hiperadrenocorticismo devido, provavelmente, a tumor adrenocortical funcional. Efectivamente, apesar do resultado inconclusivo obtido no teste de supressão pela dexametasona em dose alta, os achados ecográficos eram fortemente sugestivos da presença de um tumor adrenocortical como causa do hipercortisolismo.

1.5 Tratamento

1.5.1 Adrenalectomia unilateral

Dez dias após a sua entrada no hospital, a paciente foi submetida a adrenalectomia unilateral esquerda. Na manhã do dia da cirurgia, não foi administrada qualquer dose de insulina. Optou-se pela abordagem cirúrgica através de laparotomia pela linha média ventral, o que possibilitou, para além da excisão da glândula adrenal esquerda (Figuras 39 e 40), observar as restantes estruturas abdominais; macroscopicamente, não foram detectadas alterações significativas nestas estruturas. Durante a cirurgia, não ocorreram complicações relevantes. A glândula adrenal esquerda foi enviada para análise histopatológica que inicialmente revelou a existência de hiperplasia adrenocortical. No entanto, após repetição posterior desta análise, foi observado um adenoma adrenocortical.

Figura 39 – Glândula adrenal esquerda após individualização da veia frênico-abdominal e imediatamente antes do início da excisão (fotografia original)

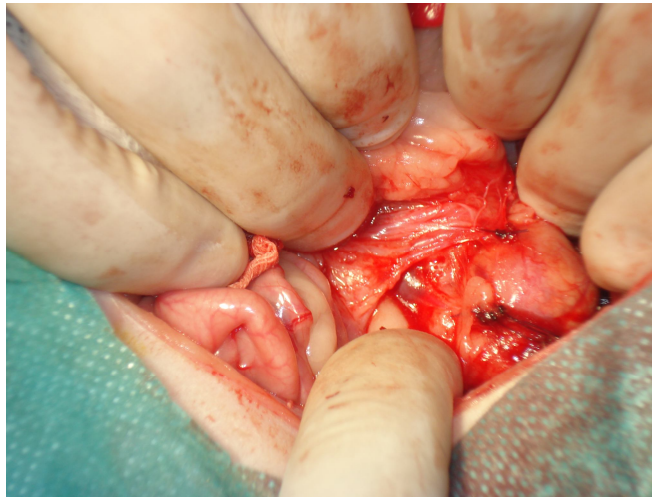
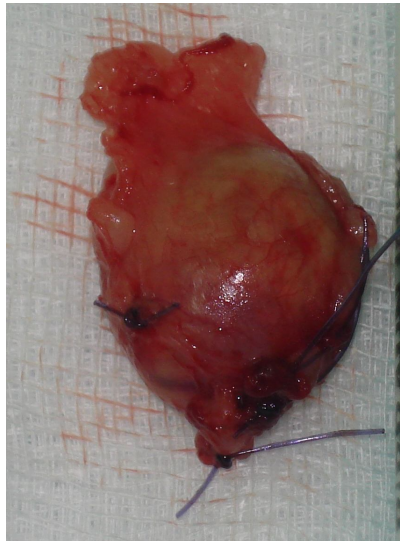


Figura 40 – Glândula adrenal esquerda da paciente após excisão cirúrgica (fotografia original)



1.5.2 Pós-operatório

Pós-cirurgicamente, foi continuada a antibioterapia previamente instituída, foi feito tratamento analgésico com morfina (0,1 mg/kg SC) e foi iniciada a suplementação glucocorticóide com 0,2 mg/kg de dexametasona (Vetacort®) via IV, SID. Algumas horas após a cirurgia, foram avaliadas as concentrações electrolíticas que se revelaram dentro dos parâmetros normais. No entanto, dois dias após a adrenalectomia, a concentração de potássio desceu abaixo do nível normal (2,7 nmol/L; valores de referência: 2,9-4,2 nmol/L), pelo que foi iniciada a suplementação da fluidoterapia com cloreto de potássio (KCl).

Nos dias subsequentes à cirurgia, a paciente apresentou alguns episódios de vômito, dando-se início à administração de 2 mg/kg de ranitidina SC, BID e de 0,5mg/kg de metoclopramida SC, BID.

Relativamente ao controlo glicémico, após a cirurgia foi retomada a dose de 8UI de insulina (Caninsulin®) BID. Durante a noite do dia da cirurgia e durante o dia seguinte, os níveis de glucose sanguínea mantiveram-se elevados, variando entre um intervalo de 230 mg/dl a 479 mg/dl. Contudo, a partir da segunda noite pós-adrenalectomia, as concentrações de glucose sanguínea começaram a decrescer, atingindo valores tão baixos como 26 mg/dl. Consequentemente, a insulinoaterapia foi interrompida durante cerca de 24 horas e quando retomada, a dose foi reduzida para 4UI, BID.

Quatro dias após a cirurgia, a gata em estudo apresentava-se estável, já sem vômito e com apetite normal. No entanto, os valores de glicémia mantinham-se instáveis, com grandes variações, sendo difícil atingir um bom controlo glicémico. A ecografia abdominal revelou alterações compatíveis com uma resposta inflamatória ligeira, que foi atribuída à manipulação cirúrgica. Foi repetido o hemograma, observando-se um aumento do hematócrito para 21.8%. Também a concentração de electrólitos foi novamente avaliada, continuando a verificar-se hipocaliémia. A paciente teve então alta hospitalar ao fim do 4º dia pós-adrenalectomia, tendo sido instituído um tratamento com 1.25 mg de prednisolona (Lepicortinolo® 5 mg) PO SID, 5 mg de famotidina (Lasa® 10 mg) PO SID, meia saqueta de Dialoryte® PO SID e 6UI de Caninsulin SC BID ou de acordo com os valores de glicémia medidos. Foi ainda recomendado um controlo alimentar cuidadoso.

1.5.3 Controlo glicémico pós-adrenalectomia

Três dias após a alta hospitalar, a paciente voltou ao HVR, apresentando convulsões. Foi de imediato determinado o nível de glicémia através de um glucómetro, verificando-se que a paciente se encontrava em hipoglicémia grave. Foram prontamente administrados 3 ml de glucose a 30% IV e cerca de 90 minutos mais tarde, administrados mais 2 ml da mesma solução. A gata em estudo foi novamente hospitalizada para, primeiramente, promover a sua estabilização e também para tentar atingir um melhor controlo glicémico.

Inicialmente, foi mantida a insulinoaterapia com administração de 4UI de Caninsulin, BID. Contudo, após a administração da insulina, verificavam-se períodos de hipoglicémia, pelo que se optou por interromper temporariamente a insulinoaterapia. Esta interrupção permitiu constatar que, muito embora os níveis de glucose sanguínea estivessem persistentemente elevados, estes mantinham-se sempre na ordem dos 400 mg/dl. Deste modo, a administração de insulina foi definitivamente descontinuada.

Durante este período, verificou-se ainda uma ligeira inflamação da sutura, procedendo-se à sua limpeza com cloro-hexidina, seguida de aplicação tópica de um creme cicatrizante (Ulcerase®), BID. Este tratamento foi também aplicado numa lesão cutânea observada na região abdominal, infligida pelos adesivos utilizados no penso de sutura. Tanto a sutura como a lesão cutânea apresentaram uma boa cicatrização.

A gata em estudo voltou a ter alta, oito dias após o início do segundo período de hospitalização, passando a receber a suplementação glucocorticóide apenas em dias alternados. Relativamente ao controlo glicémico, foi apenas recomendada a administração de alimento para gatos diabéticos, dividido em quatro pequenas doses diárias.

1.6 Reavaliações subsequentes

Um mês após a primeira hospitalização, a paciente foi levada ao HVR para uma consulta de reavaliação. Foi realizado um ionograma que não revelou alterações e foram também executadas análises bioquímicas que mostraram apenas elevação do nível de ureia (54 mg/dl; valores de referência: 6-25 mg/dl), estando os restantes parâmetros dentro dos valores normais. Nesta consulta de reavaliação, o valor de glicémia medido foi de 274 mg/dl. Nas reavaliações seguintes, o estado clínico da paciente foi considerado, de um modo geral, estável, tendo havido apenas um curto período de hospitalização para re-hidratação, sem que estivessem presentes outras alterações relevantes.

Um mês após a adrenalectomia unilateral esquerda, foi realizado um novo teste de estimulação pela ACTH. O valor da concentração de cortisol basal foi <1.00 µg/dl e a concentração pós-ACTH foi de 2.2 µg/dl.

Dois meses após a adrenalectomia, os valores de glicémia mantinham-se entre 250 a 260 mg/dl, de acordo com medições semanais efectuadas pela proprietária.

Cerca de oito meses após a cirurgia, a gata em estudo começou a manifestar sintomatologia compatível com insuficiência renal, tendo esta insuficiência sido posteriormente confirmada através de análises laboratoriais e estudos ecográficos. Na tentativa de obter uma melhoria do estado geral da paciente, esta passou a ser alimentada exclusivamente com dieta para gatos com perda de função renal. Pontualmente, foi igualmente necessário proceder à administração de fluidos por via SC para re-hidratação da paciente.

Embora tenha sido observada uma melhoria do quadro clínico de insuficiência renal e dos valores laboratoriais a ela associados, após a mudança de dieta, a paciente voltou a apresentar níveis elevados de glicémia, pelo que foi novamente instituída a administração diária de insulina.

A paciente morreu 23 meses após a cirurgia, devido ao agravamento da insuficiência renal.

2 Discussão

Numa abordagem inicial deste caso clínico, ainda sem o auxílio de exames complementares de diagnóstico, os sinais clínicos de mau controlo diabético, juntamente com os achados

dermatológicos eram sugestivos de hiperadrenocorticismo felino. Relativamente aos sinais clínicos, a poliúria e a polidipsia apresentadas pela paciente foram consideradas alterações consequentes da DM concomitante, o que foi demonstrado pela presença de hiperglicémia e de glicosúria. No presente caso clínico, tal como sucede em cerca de 80% dos casos de hiperadrenocorticismo felino (Nelson *et al.*, 1988; Duesberg *et al.*, 1995; Mooney, 1998; Watson & Herrtage, 1998; Neiger *et al.*, 2004; Chiaramonte & Greco, 2007), havia uma associação entre o hipercortisolismo e a DM, como consequência do aumento da gluconeogénese e da resistência à insulina, induzidos pelo excesso de glucocorticóides. De facto, embora a dose de insulina administrada fosse excessiva (8UI/dose inicialmente e posteriormente 10UI/dose), as concentrações sanguíneas de glucose excediam frequentemente os 300 mg/dl, estando reunidos os factores característicos do fenómeno de resistência à insulina.

Os processos infecciosos como, por exemplo, infecções do tracto urinário ou da pele, são causas comuns de resistência à insulina (Nelson *et al.*, 1988; Feldman & Nelson, 2004; Elliot *et al.*, 2000; Hackendahl & Schaer, 2006). Embora existisse de facto uma forte suspeita de presença de infecção do tracto urinário no caso clínico aqui discutido, a observação de outros sinais clínicos, nomeadamente sinais dermatológicos, apontavam para o possível envolvimento de outras alterações no mecanismo de resistência à insulina.

No que diz respeito às alterações dermatológicas, a gata do presente estudo apresentava, tal como cerca de 54% dos gatos com hipercortisolismo (Duesberg & Peterson, 1997; Mooney, 1998), síndrome da pele frágil. Esta síndrome estava presente sob a forma de pele extremamente fina e com perda de elasticidade; embora não existissem lacerações resultantes desta fragilidade cutânea, foram tomados cuidados acrescidos aquando da manipulação da paciente durante procedimentos de rotina, como, por exemplo, a tricotomia. A alopecia observada na paciente era ligeira, com manifestação sobretudo na cabeça e nos pavilhões auriculares.

A aparência clássica de abdómen pendular observada no caso clínico apresentado contribuiu também para a suspeita de hiperadrenocorticismo felino.

Pelo contrário, a avaliação do hemograma e do perfil bioquímico sérico não contribuíram grandemente para o diagnóstico final, uma vez que as alterações encontradas foram inespecíficas. Este fenómeno é comum no hiperadrenocorticismo felino, tornando mais difícil o reconhecimento desta alteração em gatos. Contudo, a presença de anemia ligeira, de neutrofilia e monocitose, de aumento da actividade da ALT e de hipocaliémia, provavelmente responsável pela ventroflexão cervical e hiponatrémia são consistentes com o diagnóstico de hiperadrenocorticismo felino com DM concomitante, embora não possam ser consideradas características específicas desta doença (Smith & Feldman, 1987; Mooney, 1998).

O resultado do teste de estimulação pela ACTH (valor pós-ACTH superior a 16 µg/dl) foi consistente com o diagnóstico de hiperadrenocorticismo felino. Todavia, os valores de cortisol pós-ACTH superiores a 16 µg/dl também podem ser observados em gatos com doenças crônicas, como por exemplo DM (Furuzawa *et al.*, 1992; Zerbe, 2000), estando esta última alteração presente neste caso clínico. No entanto, a sintomatologia clínica apresentada e a observação ecográfica de adrenomegália unilateral permitiram um certo grau de certeza no resultado obtido neste teste.

O resultado do teste discriminatório, nomeadamente o teste de supressão pela dexametasona em dose alta, foi inconclusivo, uma vez que houve supressão em T1 (valor inferior a 50% da concentração basal de cortisol) mas não em T2. Tendo em conta a observação ecográfica de adrenomegália unilateral, seria expectável que não houvesse supressão da concentração de cortisol em nenhum momento, sendo possível que este resultado fosse compatível com hiperadrenocorticismo dependente da hipófise. No entanto, a ocorrência de supressão pós-dexametasona em cães com tumores adrenocorticais está descrita e embora seja uma situação rara, dever-se-à provavelmente às flutuações normais das concentrações plasmáticas de cortisol ao longo do dia (Feldman & Nelson, 2004). Assim, embora este teste tenha sido considerado pouco conclusivo relativamente à origem etiológica da doença, a realização de adrenalectomia unilateral esquerda foi justificada pelo aumento das dimensões da glândula adrenal esquerda, observado através de ecografia abdominal.

Optou-se pelo tratamento cirúrgico visto que a adrenalectomia é a opção de eleição no tratamento do hiperadrenocorticismo felino, apesar das taxas de mortalidade e de morbilidade serem elevadas (Scavelli, Peterson & Matthiesen, 1986; Schwartz *et al.*, 2008). Contudo, este animal era um candidato desejável para a realização deste procedimento invasivo, uma vez que o seu estado clínico era suficientemente estável. Adicionalmente, também não estavam presentes alterações dermatológicas muito graves que pudessem comprometer a cicatrização pós-cirúrgica, razão pela qual não foi necessário proceder à estabilização pré-cirúrgica da paciente com metirapona, trilostano ou outros fármacos.

Pós-cirurgicamente, verificou-se o aumento da sensibilidade em relação à insulina. De facto, embora a insulinoterapia tenha sido reduzida após a adrenalectomia, verificou-se uma hipoglicémica grave, provavelmente devido à administração de uma dose excessiva de insulina. Deste modo, tal como acontece em muitos casos de hiperadrenocorticismo felino com DM concomitante (Meij *et al.*, 2001), parece ter havido algum grau de manutenção da funcionalidade das células pancreáticas, no presente caso clínico.

O resultado do teste de estimulação pela ACTH, realizado um mês após a cirurgia, foi consistente com hipofunção adrenocortical, isto é, hipoadrenocorticismo devido a adrenalectomia unilateral. É, no entanto, provável que a glândula adrenal esquerda, que permaneceu *in situ*, se apresentasse ainda por esta altura com um certo grau de atrofia,

sendo expectável que o hipoadrenocorticismo iatrogénico apresentado pela paciente fosse reversível.

Relativamente ao primeiro estudo histopatológico da glândula adrenal esquerda, o resultado de hiperplasia adrenocortical foi inesperado, não tendo sido concordante com o diagnóstico provável de hiperdrenocorticismo devido a tumor adrenocortical funcional, estabelecido pré-cirurgicamente. A hiperplasia adrenocortical é uma alteração característica do hiperadrenocorticismo dependente da hipófise. Contudo, esta hiperplasia é geralmente bilateral e não unilateral, como no presente caso clínico.

Uma vez que o resultado do teste de supressão pela dexametasona foi pouco conclusivo e na ausência de exames imagiológicos, nomeadamente TAC, não realizados devido a restrições económicas, que permitissem averiguar a presença de alterações hipofisárias, a hiperplasia adrenocortical unilateral observada tanto poderia ser dependente como independente da ACTH.

Quanto à primeira hipótese, isto é ACTH-dependente, haveria a considerar a possibilidade da presença de hiperplasia adrenocortical macronodular, uma variante anatómica do hiperadrenocorticismo dependente da hipóse. Nesta síndrome, ambas ou apenas uma das glândulas adrenais apresentam alterações hiperplásicas e as manifestações clínicas são semelhantes às dos pacientes com hiperplasia adrenal bilateral (Feldman & Nelson, 2004). O doseamento da ACTH endógena poderia ter ajudado a confirmar a presença de hiperplasia adrenocortical macronodular. No entanto, está descrito que os resultados deste teste, à semelhança do que acontece com os resultados do teste de supressão pela dexametasona em dose alta, são variáveis nos pacientes com esta síndrome, não sendo sempre consistentes com o diagnóstico de hiperadrenocorticismo dependente da hipófise (Greco *et al.*, 1999).

Haveria igualmente a considerar a possibilidade de hiperplasia adrenocortical macronodular independente da ACTH. Esta é uma alteração muito raramente descrita em medicina humana e que, provavelmente, resulta da presença de receptores adrenais anómalos que, em vez de serem estimulados pela ACTH, são-no por outros agentes (polipeptídeo inibitório gástrico, LH, β -adrenérgicos, entre outros) (Pereira *et al.*, 2001). A maioria dos casos relatados em medicina humana descreve a presença de hiperplasia adrenocortical bilateral, na qual, geralmente, uma das adrenais está mais aumentada e funcionalmente mais activa que a outra; a adrenalectomia unilateral com excisão apenas da glândula de maiores dimensões permite, nestes casos, uma melhoria dos sinais clínicos e dos valores endocrinológicos (Boronat *et al.*, 1996; Lamas *et al.*, 2002; Albiger *et al.*, 2007; Iacobone *et al.*, 2008; Hamajima *et al.*, 2010). Foram ainda descritos alguns casos de hiperplasia adrenocortical unilateral independente da ACTH. Em alguns destes pacientes nos quais foi comprovada imagiologicamente a ausência de tumores hipofisários, a presença de hiperplasia adrenocortical macronodular unilateral mimetizou as características do

hiperadrenocorticismo dependente da hipófise, nomeadamente nos testes de resposta hipofisário-adrenocortical (Ishiura, Takazakura & Ojima, 1994; Otsuka *et al.*, 1998; Agboola-Abu, Garba, Elesha, Obiora & Kuku, 1999).

A hiperplasia adrenocortical macronodular, dependente e independente da ACTH, encontra-se bem descrita em medicina humana e é brevemente referida na literatura veterinária. No entanto, não encontramos nenhuma referência à presença deste tipo de síndrome no gato.

Poderia por fim colocar-se a hipótese da presença simultânea de dois tumores: um hipofisário e outro adrenocortical. Num estudo retrospectivo de Greco *et al.* (1999), foi descrito que entre dezassete cães com tumores hipofisários e adrenocorticais simultâneos, três animais apresentavam sinais ecográficos de adenomegália unilateral; num destes três pacientes, foi ainda observado, através de TAC, a existência de alterações a nível hipofisário. Com base nos testes endócrinos de função hipofisário-adrenocortical ou nos exames imagiológicos, seis dos dezassete cães foram diagnosticados com hiperadrenocorticismo dependente da glândula adrenal e por isso, submetidos a adrenalectomia unilateral. Histopatologicamente, foi observado adenoma unilateral com hiperplasia na adrenal contralateral em dez cães, com áreas adicionais de hiperplasia macronodular em quatro destes cães e carcinoma unilateral com hiperplasia na adrenal contralateral noutros três cães.

O segundo estudo histopatológico da glândula adrenal esquerda, realizado alguns meses após o primeiro, permitiu identificar a presença de um adenoma adrenocortical. A classificação histológica do tecido endócrino constitui um desafio. Não é incomum que haja dificuldade por parte do patologista em diferenciar um tecido normal de um tecido hiperplásico ou mesmo diferenciar um tecido hiperplásico de um tecido adenomatoso (Feldman & Nelson, 2004). Por este motivo, foi concluído que os resultados do primeiro estudo histopatológico não seriam precisos, estabelecendo-se, com base nos resultados do segundo estudo e com o apoio dos resultados do estudo ecográfico, o diagnóstico definitivo de hiperadrenocorticismo devido a adenoma adrenocortical.

3 Conclusão

A presente revisão bibliográfica, juntamente com a descrição e discussão do caso clínico da paciente observada no HVR, permitiram concluir que o hiperadrenocorticismo felino, apesar de raro, é uma endocrinopatia extremamente debilitante no gato, tanto mais que, muitas vezes, o seu diagnóstico só é obtido numa fase já avançada da doença. Por este motivo, e uma vez que o reconhecimento precoce desta alteração conduz geralmente a períodos mais longos de sobrevivência, é de grande importância que o médico veterinário esteja atento aos

sinais clínicos que estes animais possam manifestar. Deverá também ter presente que uma elevada percentagem de gatos com hiperadrenocorticismo apresentam concomitantemente DM e que os quadros clínicos destas duas alterações endócrinas podem surgir sobrepostos. Ainda relativamente à sintomatologia, é também importante identificar a eventual presença de síndrome de pele frágil, alteração clínica que é única para esta espécie e cujo manejo menos cuidado pode ter repercussões graves, diminuindo as probabilidades de sobrevivência do paciente.

Na abordagem destes animais, a avaliação imagiológica, através principalmente da ecografia abdominal e os testes de função do eixo HHA assumem grande importância. No âmbito dos testes endócrinos, destaca-se a aplicação de protocolos que podem ser executados em casa, pelo proprietário. Estes protocolos assumem especial importância no gato, devido aos elevados níveis de *stress* a que esta espécie fica sujeita, quando colocada em ambiente hospitalar. Adicionalmente, este procedimento é também mais seguro, ao reduzir o risco de lesões cutâneas em gatos com síndrome de pele frágil.

Relativamente ao tratamento do hiperadrenocorticismo felino, não foram ainda estabelecidos protocolos consistentemente eficazes. Em parte, isto acontece dado que nenhum tratamento foi ainda empregue numa escala suficientemente larga que permita a total comprovação da sua eficácia e a sua consequente recomendação. A adrenalectomia continua a ser a opção mais aplicada pelos médicos veterinários, apesar das elevadas taxas de morbilidade e mortalidade. Estas taxas podem no entanto ser reduzidas, se for promovida a estabilização pré-cirúrgica dos pacientes. Este facto foi observado no caso clínico descrito na presente dissertação, onde não ocorreram complicações pós-cirúrgicas significativas e onde o período de sobrevivência da paciente é já relativamente longo. Outras opções de tratamento, como por exemplo a hipofisectomia, parecem ter um elevado potencial de sucesso.

O diagnóstico, tratamento e manejo do hiperadrenocorticismo felino podem constituir um desafio para o clínico veterinário, em parte devido ao facto de esta condição ser muito pouco comum. No entanto, trata-se de um processo financeiro e emocionalmente dispendioso para o proprietário e extremamente debilitante para o paciente felino. A gravidade desta alteração e a gravidade do prognóstico a ela associada devem por isso ser sempre tidas em consideração.

*Qualquer que seja o teu trabalho, ama-o,
com a mesma paixão que sentias pela cabine do Paraíso quando eras menino.*

Alfredo *in* Cinema Paraíso,
Giuseppe Tornatore
(1989)

Bibliografia

- Agboola-Abu C.F., Garba M.R., Elesha S.O., Obiora A.A., Kuku S.F. (1999). Unilateral macronodular adrenal hyperplasia as an unusual cause of Cushing's syndrome-a case study [abstract]. *West African journal of medicine*, 18 (2), 124-129. Acedido em Maio 17, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10504870>
- Albiger N.M., Occhi G., Mariniello B., Iacobone M., Favia G., Fassina A., Faggian D., Mantero F., Scaroni C. (2007). Food-dependent Cushing's syndrome: from molecular characterization to therapeutical results [versão electrónica]. *European Journal of Endocrinology*, 157 (6), 771-778.
- Angermeier K.W., Montie J.E. (1989). Perioperative complications of adrenal surgery. *Urol Clin North Am*, 16, 597-606.
- Antakly T., Eisen H.J. (1984). Immunocytochemical Localization of Glucocorticoid Receptor in Target Cells. *Endocrinology*, 115 (5), 1984-1988.
- Arnold D.L. (2001). Mitotane. *Compendium, continuing education for veterinarians*, 23 (9), 796-815.
- Aughey, E., Frye, F.L. (2001). *Comparative veterinary histology, with clinical correlates*. (Edição). Local da edição: Manson Publishing.
- Barker E.N., Campbell S., Tebb A.J., Neiger R., Herrtage M.E., Reid S.W.J., Ramsey I.K. (2005). A comparison of the survival times of dogs treated with mitotane or trilostane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 810-815.
- Barthez P.Y., Nyland T.G., Feldman E.C. (1998). Ultrasonography of the adrenal glands in the dog, cat and ferret. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 28 (4), 869-885.
- Behrend E.N., Kemppainen R.J. (1997). Glucocorticoid therapy: pharmacology, indications and complications. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27 (2), 187-213.
- Behrend E.N. (2006). Update on drugs used to treat endocrine diseases in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 36 (5), 1087-1105.
- Boag A.K., Neiger R., Church D.B. (2004). Trilostane treatment of bilateral adrenal enlargement and excessive sex steroid hormone production in a cat. *Journal of Small Animal Practice*, 45, 263-266.
- Boord M., Griffin C. (1999). Progesterone secreting adrenal mass in a cat with clinical signs of hyperadrenocorticism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214 (5), 666-669.
- Boronat M., Lucas T., Barceló B., Alameda C., Hotait H., Estrada J. (1996). Cushing's syndrome due to autonomous macronodular adrenal hyperplasia: long-term follow-up after unilateral adrenalectomy [versão electrónica]. *Postgraduate Medical Journal*, 72 (852), 614-616.

- Broek A.H., Stafford W.L. (1992). Epidermal and hepatic glucocorticoid receptors in cats and dogs. *Research in Veterinary Science*, 52, 312-315.
- Calsyn J.D., Green R.A., Davis G.J., Reilly C.M. (2010). Adrenal pheochromocytoma with contralateral adrenocortical adenoma in a cat [abstract]. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46 (1), 36-42. Acedido em Maio 21, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20045835>
- Chapman P.S., Kelly D.F., Archer J., Brockman D.J., Neiger R. (2004). Adrenal necrosis in a dog receiving trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism. *Journal of Small Animal Practice*, 45, 307-310.
- Chiaramonte D., Greco D.S. (2007). Feline adrenal disorders. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22 (1), 26-31.
- Clemente M., De Andrés P.J., Arenas C., Melián C., Morales M., Pérez-Alenza M.D. (2007). Comparison of non-selective adrenocorticolysis with mitotane or trilostane for the treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *The Veterinary Record*, 161, 805-809.
- Cunningham, J.G. (2004). *Tratado de fisiologia veterinária*. (3ª Edição). Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A.
- Daley C.A., Zerbe C.A., Schick R.O., Powers R.D. (1993). Use of metyrapone to treat pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat with large cutaneous wounds. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202 (6), 956-960.
- DeClue A.E., Breshears L.A., Pardo I.D., Kerl M.E., Perlis J., Cohn L.A. (2005). Hyperaldosteronism and hyperprogesteronism in a cat with an adrenal cortical carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 355-358.
- Dluhy R.G. (2000). The adrenal cortex in thyrotoxicosis. In L.E. Braverman & R.D. Utiger (Eds.), *Werner and Ingbar's The thyroid*. (pp. 637-641). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Duesberg C.A., Nelson R.W., Feldman E.C., Vaden S.L., Scott-Moncrieff C.R. (1995). Adrenalectomy for treatment of hyperadrenocorticism in cats: 10 cases (1988-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207 (8), 1066-1070.
- Duesberg C.A., Peterson M.E. (1997). Adrenal disorders in cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27 (2), 321-347.
- Dyce, K.M., Sack, M.O., Wensing, C.J.G. (2004). *Tratado de anatomia veterinária*. (Edição). Local da edição: Elsevier Editora.
- Eastwood J.M., Elwood C.M., Hurley K.J. (2003). Trilostane treatment of a dog with functional adrenocortical neoplasia. *Journal of Small Animal Practice*, 44, 126-131.
- Elliot D.A., Feldman E.C., Koblik P.D., Samii V.F., Nelson R.W. (2000). Prevalence of pituitary tumors among diabetic cats with insulin resistance. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216 (11), 1765-1768.
- Ettinger, S.J., Feldman, E.C. (2004). *Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato*. (5ª Edição). Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A.
- Feldman, E.C., Nelson, R.W. (2004). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. (3th ed.). St. Louis, Missouri: Saunders.

- Ferasin L. (2001). Iatrogenic hyperadrenocorticism in a cat following a short therapeutic course of methylprednisolone acetate. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3, 87-93.
- Fracassi F., Mandrioli L., Diana A., Hilbe M., Grinwis G., Gandini G. (2006). Pituitary macroadenoma in a cat with Diabetes Mellitus, hypercortisolism and neurological signs. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 54 (7), 359-363.
- Fragen R.J., Shanks C.A., Molteni A. *et al.* (1984). Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology*, 61, 652-656.
- Ford S.L., Feldman E.C., Nelson R.W. (1993). Hyperadrenocorticism caused by bilateral adrenocortical neoplasia in dogs: four cases (1983-1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202 (5), 789-792.
- Furuzawa Y., Une Y., Nomura Y. (1992). Pituitary dependent hyperadrenocorticism in a cat. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 54 (6), 1201-1203.
- Gallagher T.F., Hellman L., Finkelstein J. *et al.* (1972). Hyperthyroidism and cortisol secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 34, 919-926.
- Goossens M.M.C., Meyer H.P., Voorhout G., *et al.* (1995). Urinary excretion of glucocorticoids in the diagnosis of hyperadrenocorticism in cats. *Dom Anim Endocrinol*, 12, 355-362.
- Greco D.S. (2007). Hyperadrenocorticism associated with sex steroid excess. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22 (1), 12-17.
- Greco D.S., Peterson M.E., Davidson A.P., Feldman E.C., Komurek K. (1999). Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism: 17 cases (1978-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214 (9), 1349-1353.
- Gunn R.G. & Alleman A.R. (2005). Clinical pathology in veterinary geriatrics. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 35, 537-556.
- Gunn-Moore D. (2005). Feline endocrinopathies. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 35, 171-210.
- Hackendahl N., Schaer M. (2006). Insulin resistance in diabetic patients: causes and management [versão electrónica]. *Compendium vet.* Disponível em: https://secure.vlsstore.com/Media/PublicationsArticle/PV_28_04_271.pdf
- Hamajima T., Maruwaka K., Homma K., Matsuo K., Fujieda K., Hasegawa T. (2010). Unilateral adrenalectomy can be an alternative therapy for infantile onset Cushing's syndrome caused by ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia with McCune-Albright syndrome [versão electrónica]. *Endocrine Journal*, advance publication. Acedido em Junho 28, 2010, disponível em: http://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/advpub/0/1005260424/_pdf
- Henry C.J., Clark T.P., Young D.W., Spano J.S. (1996). Urine cortisol:creatinine ratio in healthy and sick cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10 (3), 123-126.
- Iacobone M., Albiger N., Scaroni C., Mantero F., Fassina A., Viel G., Frego M., Favia G. (2008). The role of unilateral adrenalectomy in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH) [abstract]. *World Journal of Surgery*, 32 (5), 882-889. Acedido em Maio 18, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18214589>

- Ishiura Y., Takazakura E., Ojima M. (1994). A case of unilateral primary adrenal nodular hyperplasia with elevated plasma adrenocorticotropin (ACTH) [abstract]. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 70 (9), 1007-1016. Acedido em Abril 23, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7851619>
- Kamilaris T.C., DeBold C.R., Johnson E.O. *et al.* (1991). Effects of short and long duration hypothyroidism and hyperthyroidism on the plasma adrenocorticotropin and corticosterone responses to ovine corticotropin-releasing hormone in rats. *Endocrinology*, 128, 2567-2476.
- Kealy, J.K. & McAllister, H. (2005). *Radiologia e ultra-sonografia do cão e do gato*. (3ª edição). Barueri, Brasil: Editora Manole Ltda.
- Kley S., Alt M., Zimmer C., Hoerauf A., Reusch C.E. (2007). Evaluation of the low-dose dexamethasone suppression test and ultrasonographic measurements of the adrenal glands in cats with diabetes mellitus [abstract]. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*, 149 (11), 493-500. Acedido em Dezembro 17, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18085163>
- Kemppainen R.J., Behrend E. (1997). Adrenal Physiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27 (2), 173-187.
- Kemppainen R.J., Peterson M.E. (1996). Domestic cats show episodic variation in plasma concentrations of adrenocorticotropin, alpha-melanocyte-stimulating hormone (alpha-MSH), cortisol and thyroxine with circadian variation in plasma alpha-MSH concentrations [abstract]. *European Journal of Endocrinology*, 134 (5), 602-609. Acedido em Janeiro 13, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8664981>
- Kooistra H.S., Galac S., Buijtels J.J.C.W.M., Meij B.P. (2009). Endocrine diseases in animals. *Hormone Research*, 71 (1), 144-147.
- Lamas C., Alfaro J.J., Lucas T., Lecumberri B., Barceló B., Estrada J. (2002). Is unilateral adrenalectomy an alternative treatment for ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia?: Long-term follow-up of four cases [versão electrónica]. *European Journal of Endocrinology*, 146 (2), 237-240.
- Lange M.S., Galac S., Trip M.R.J., Kooistra H.S. (2004). High urinary corticoid/creatinine ratios in cats with hyperthyroidism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 152-155.
- Ledingham I.McA., Watt I. (1983). Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet*, 1, 1270.
- Lien Y.H., Huang H.P., Chang P.H. (2006). Iatrogenic hyperadrenocorticism in 12 cats [abstract]. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42 (6), 414-423. Acedido em Novembro 2, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17088387>
- Lowe A.D., Campbell K.L., Barger A., Schaeffer D.J., Borst L. (2008a). Clinical, clinicopathological and histological changes observed in 14 cats treated with glucocorticoids. *The Veterinary Record*, 162, 777-783.
- Lowe A.D., Campbell K.L., Graves T. (2008b). Glucocorticoids in the cat. *Veterinary Dermatology*, 19 (6), 340-347.

- Mayer M.N., Greco D.S., LaRue S.M. (2006). Outcomes of pituitary tumor irradiation in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1151-1154.
- Meij B.P., van der Vlugt-Meijer R.H., van den Ingh T.S.G.A.M., Rijnberk A. (2004). Somatotroph and corticotroph pituitary adenoma (double adenoma) in a cat with Diabetes Mellitus and hyperadrenocorticism. *Journal of Comparative Pathology*, 130, 209-215.
- Meij B.P., der Vlugt-Meijer R.H., van den Ingh T.S.G.A.M., Flik G., Rijnberk A. (2005). Melanotroph pituitary adenoma in a cat with Diabetes Mellitus. *Veterinary Pathology*, 42, 92-97.
- Meij B.P., Voorhout G., van den Ingh T.S.G.A.M., Rijnberk A. (2001). Transsphenoidal hypophysectomy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 7 cats. *Veterinary Surgery*, 30, 72-86.
- Middleton D.J., Watson A.D.J., Howe C.J., Caterson I.D. (1987). Suppression of cortisol responses to exogenous adrenocorticotrophic hormone and the occurrence of side effects attributable to glucocorticoid excess, in cats during therapy with Megestrol Acetate and Prednisolone. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 51. 60-65.
- Millard R.P., Pickens E.H., Wells K.L. (2009). Excessive production of sex hormones in a cat with an adrenocortical tumor [abstract]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234 (4), 505-508. Acedido em Dezembro 17, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19222361>
- Moon P.F. (1997). Cortisol suppression in cats after induction of anesthesia with etomidate, compared with ketamine-diazepam combination. *American Journal of Veterinary Research*, 58 (8), 868-871.
- Mooney C. (1998). Unusual endocrine disorders in the cat. *In Practice*, 20 (7), 345-349.
- Moore L.E., Biller D.S., Olsen D.E. (2000). Hyperadrenocorticism treated with metyrapone followed by bilateral adrenalectomy in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217 (5), 691-694.
- Myers N.C., Bruyette D.S. (1994). Feline adrenocortical diseases: part I – hyperadrenocorticism. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, 9, 137-143.
- Neiger R., Witt A.L., Noble A., German A.J. (2004). Trilostane therapy for treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in 5 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 160-164.
- Nelson R.W., Feldman E.C., Smith M.C. (1988). Hyperadrenocorticism in cats: seven cases (1978-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193 (2), 245-250.
- Neto J.C.L., Barbosa J.C., Lunardi L.O., Silva A.A.M.R., Genaro G. (2004). Effects of surgical stress on the secretion of luteinizing hormone, testosterone and cortisol in the domestic cat (*Felis catus*). *Ciência Animal Brasileira*, 5 (4), 211-214.
- Otsuka F., Ogura T., Nakao K., Hayakawa N., Mimura Y., Yamauchi T., Makino H. (1998). Cushing's syndrome due to unilateral adrenocortical hyperplasia. *Internal Medicine*, 37 (4), 385-390.
- Panciera D.L., Carr A.P. (2006). Endocrinology for the small animal practitioner (1st ed.). Made easy series, Teton New Media.

- Pereira M.A., Araújo R.S., Bisi H. (2001). Síndrome de Cushing associada à hiperplasia macronodular das adrenais. Apresentação de um caso e revisão da literatura [versão electrónica]. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 45 (6).
- Peterson M.E., Nesbitt G.H., Schaer M. (1981). Diagnosis and management of concurrent Diabetes Mellitus and Hyperadrenocorticism in thirty dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 178 (1), 66-69.
- Peterson M.E., Krieger D.T., Drucker W.D., Halmi N.S. (1982). Immunocytochemical study of hypophysis in 25 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Acta Endocrinologica*, 101, 15-24.
- Peterson M.E., Steele P. (1986). Pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 189 (6), 680-683.
- Peterson M.E., Kemppainen R.J. (1992a). Comparison of intravenous and intramuscular routes of administering cosyntropin for corticotropin stimulation testing in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 53 (8), 1392-1395.
- Peterson M.E., Kemppainen R.J. (1992b). Comparison of the immunoreactive plasma corticotropin and cortisol responses to two synthetic corticotropin preparations (tetracosactrin and cosyntropin) in healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*, 53 (10), 1752-1755.
- Peterson M.E., Kemppainen R.J. (1993). Dose-response relation between plasma concentrations of corticotropin and cortisol after administration of incremental doses of cosyntropin for corticotropin stimulation testing in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 54 (2), 300-304.
- Peterson M.E., Kemppainen R.J., Orth D.N. (1994). Plasma concentrations of immunoreactive proopiomelanocortin peptides and cortisol in clinically normal cats. *American Journal of Veterinary Research*, 55 (2), 295-300.
- Ployngam T., Tobias A.H., Smith S.A., Torres S.M.F., Ross S.J. (2006). Hemodynamic effects of methylprednisolone acetate administration in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 67 (4), 583-587.
- Quante S., Sieber-Ruckstuhl N., Wilhelm S., Favrot C., Dennler M., Reusch C. (2009). Hyperprogesteronism due to bilateral adrenal carcinomas in a cat with diabetes mellitus [abstract]. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*, 151 (9), 437-442. Acedido em Dezembro 17, 2009, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19722132>
- Ramsey I., Neiger R. (2007). Treatment of canine hyperadrenocorticism. *In Practice*, 29, 512-519.
- Ramsey I.K., Richardson J., Lenard Z., Tebb A.J., Irwin P.J. (2008). Persistent isolated hypocortisolism following brief treatment with trilostane. *Australian Veterinary Journal*, 86 (12), 491-495.
- Ramsey I., Ristic J. (2007). Diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *In Practice*, 29, 446-454.
- Rand J.S., Marshall R.D. (2005). Diabetes Mellitus in cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 35, 211-224.

- Reimer S.B., Pelosi A., Frank J.D., Steficek B.A., Kiupel M., Hauptman J.G. (2005). Multiple endocrine neoplasia type I in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227 (1), 101-104.
- Reine N.J. (2007). Medical management of pituitary-dependent hyperadrenocorticism: mitotane versus trilostane. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22 (1), 18-25.
- Reusch C.E., Steffen T., Hoerauf A. (1999). The efficacy of L-Deprenyl in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, 291-301.
- Rijnberk A., Kooistra H.S., Mol J.A. (2003). Endocrine diseases in dogs and cats: similarities and differences with endocrine diseases in humans. *Growth Hormone & IGF Research*, 13, 158-154.
- Roccabianca P., Rondena M., Paltrinieri S., Pocacqua V., Scarpa P., Faverzani S., Scanziani E., Caniatti M. (2006). Multiple endocrine neoplasia type-I-like syndrome in two cats. *Veterinary Pathology*, 43, 345-352.
- Rossmeisl J.H., Scott-Moncrieff J.C.R., Siems J., Wells A., Anothayanontha L., Oliver J.W. (2000). Hyperadrenocorticism and hyperprogesteronemia in a cat with an adrenocortical adenocarcinoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36, 512-517.
- Ruckebusch, Y., Phaneuf, L.P., Dunlop, R. (1991). *Physiology of small and large animals*. (edição). Local da edição: B.C. Decker Inc.
- Ruckstuhl N.S., Nett C.S., Reusch C.E. (2002). Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. *American Journal of Veterinary Research*, 63 (4), 506-512.
- Scavelli T.D., Peterson M.E., Matthiesen D.T. (1986). Results of surgical treatment for hyperadrenocorticism caused by adrenocortical neoplasia in the dog: 25 cases (1980-1984). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 189 (10), 1360-1364.
- Schacke H., Docke W., Asadullah K. (2002). Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology and Therapeutics*, 96, 23-43.
- Schaer M., Ginn P.E. (1999). Iatrogenic Cushing's syndrome and steroid hepatopathy in a cat [abstract]. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 35 (1), 48-51. Acedido em Maio 27, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9934928>
- Schatz S., Palme R. (2001). Measurement of faecal cortisol metabolites in cats and dogs: a non-invasive method for evaluating adrenocortical function. *Veterinary Research Communications*, 25, 271-287.
- Schoeman L.P., Evans H.J., Childs D., Herrtage M.E. (2000). Cortisol response to two different doses of intravenous synthetic ACTH (tetracosactrin) in overweight cats. *Journal of Small Animal Practice*, 41, 552-557.
- Schwartz P., Kovak J.R., Koprowski A., Ludwig L.L., Monette S., Bergman P.J. (2008). Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of adrenal gland tumors in dogs: 41 cases (1999-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232 (1), 77-84.

- Schwedes C.S. (1997). Mitotane (o,p'-DDD) treatment in a cat with hyperadrenocorticism. *Journal of Small Animal Practice*, 38, 520-524.
- Scott-Moncrieff J.C. (2010). Insulin resistance in cats [abstract]. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40 (2), 241-257. Acedido em Maio 10, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20219486>
- Skelly B.J., Petrus D., Nicholls P.K. (2003). Use of trilostane for the treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism in a cat. *Journal of Small Animal Practice*, 44, 269-272.
- Slatter, D. (1998). Sistema endócrino. In *Manual de cirurgia de pequenos animais*. (2ª edição). (1777-1799). Barueri, Brasil: Editora Manole Ltda.
- Smith M.C., Feldman E.C. (1987). Plasma endogenous ACTH concentrations and plasma cortisol responses to synthetic ACTH and dexamethasone sodium phosphate in healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*, 48 (12), 1719-1724.
- Spada E., Proverbio D., Giudice C., Digiancamillo M., Lodi M., Perego R. (2010). Pituitary-dependent hyperadrenocorticism and generalised toxoplasmosis in a cat with neurological signs [abstract]. *Journal of feline medicine and surgery*. Acedido em Junho 4, 2010, disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20466572>
- Teshima T., Hara Y., Takekoshi S., Nezu Y., Harada Y., Yogo T., Teramoto A., Osamura R.Y., Tagawa M. (2009). Trilostane-induced inhibition of cortisol secretion results in reduced negative feedback at the hypothalamic-pituitary axis. *Domestic Animal Endocrinology*, 36, 32-44.
- Van Wijk P.A., Rijnberk A., Croughs R.J.M. *et al.* (1992). Corticotropin-releasing hormone and adrenocorticotrophic hormone concentrations in cerebrospinal fluid of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Endocrinology*, 131, 2659-2662.
- Watson P.J., Herrtage M.E. (1998). Hyperadrenocorticism in six cats. *Journal of Small Animal Practice*, 39, 175-184.
- Welbourn R.B. (1984). Survival and causes of death after adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery*, 97, 16-20.
- White, D.A., Baxter, M. (1994). Hormones: biosynthesis and mechanisms of action. In *Hormones and metabolic control*. (Edição). (pp. 1-15). Local da edição: Arnold.
- Widmer W.R., Guphill L. (1995). Imaging techniques for facilitating diagnosis of hyperadrenocorticism in dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 206 (12), 1857-1864.
- Willard M.D., Nachreiner R.F., Howard V.C., Fooshee S.K. (1986). Effect of long-term administration of ketoconazole in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 47 (12), 2510-2513.
- Willemse T., Vroom M.W., Mol J.A., Rijnberk A. (1993). Changes in plasma cortisol, corticotrophin and α -melanocyte-stimulating hormone concentrations in cats before and after physical restraint and intradermal testing. *American Journal of Veterinary Research*, 54 (1), 69-72.
- Zatelli A., D'Ippolito P., Fiore I., Zini E. (2007). Ultrasonographic evaluation of the size of the adrenal glands of 24 diseased cats without endocrinopathies. *The Veterinary Record*, 160, 658-660.

- Zerbe C.A., Nachreiner R.F., Dunstan R.W., Dalley J.B. (1987a). Hyperadrenocorticism in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 190 (5), 559-563.
- Zerbe C.A., Refsal K.R., Peterson M.E., Armstrong P.J., Nachreiner R.F., Schall W.D. (1987b). Effect of nonadrenal illness on adrenal function in the cat. *American Journal of Veterinary Research*, 48 (3), 451-454.
- Zerbe C.A. (2000). Screening tests to diagnose hyperadrenocorticism in cats and dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 22 (1), 17-30.
- Zimmer C., Horauf A., Reusch C. (2000). Ultrasonographic examination of the adrenal gland and evaluation of the hypophyseal-adrenal axis in 20 cats. *Journal of Small Animal Practice*, 41, 156-160.